

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
<11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
CC: [REDACTED]
Gesendet am: 13.07.2022 12:06:56
Betreff: Initiativbericht: "Sabizabulin"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Initiativbericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 13.07.2022

GESCHZ 3.01-2022-36322

Sabizabulin

Initiativbericht

Anlagen: - 2 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In den letzten Tagen gab es eine umfangreichere Medienberichterstattung zu Sabizabulin als Therapieoption bei bestehender Covid-19-Erkrankung. Es erfolgte nun auch schon eine hochrangige Publikation im New England Journal of Medicine (Anlage 1).

Erste Diskussionen dazu fanden auch schon bei der EMA bei einem informellen Advice-Meeting am 17.06.2022 statt, dabei wurden die Daten der Phase 2 und Phase 3-Studien mit Sabizabulin für die Behandlung von hospitalisierten Patienten mit moderater bis schwerer COVID-19-Erkrankung von der Firma Veru Inc. der EMA, einschließlich Vertretern der ETF, präsentiert.

Das BfArM möchte daher über den aktuellen Kenntnisstand berichten. Der oral angewendete Wirkstoff Sabizabulin, der ursprünglich für die Krebsbehandlung entwickelt wurde, hemmt die Tubulinpolymerisation und damit die Ausbildung des Spindelapparates.

Man geht davon aus, dass Sabizabulin zum einen antiviral (durch die Blockade des intrazellulären Virustransports entlang der Mikrotubuli) und zum anderen anti-inflammatorisch (durch Hemmung der inflammatorischen Kaskade) wirkt. In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 2 Studie wurden 39 hospitalisierte Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung und einem hohen Risiko für akutes Atemnotsyndrom (ARDS) eingeschlossen und 1:1 randomisiert. Die Patienten hatten weniger als 8 Tage Symptome und Sabizabulin (9 mg) wurde bis zu 21 Tage lang angewendet. Die untersuchten klinischen Endpunkte waren:

- Sterblichkeit („All-cause mortality“)
- Anzahl Tage auf der Intensivstation
- Beatmungsdauer

Bei den zwei ersten Endpunkten konnte eine statistisch signifikante Reduzierung im Vergleich zur Placebogruppe gezeigt werden.

Die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie wurde nach einer Zwischenauswertung (nach der Behandlung der ersten 150 Patienten) frühzeitig beendet. Die in die Studie eingeschlossenen hospitalisierten COVID-19-Patienten (WHO Ordinal Scale ≥ 4 , erhöhtes Risiko für ARDS, Sauerstoffsättigung $< 94\%$) wurden 2:1 randomisiert und erhielten entweder Sabizabulin 9 mg Kapseln oder Placebo für bis zu 21 Tage zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung (Remdesivir, Dexamethason, IL-6-Rezeptorantagonisten, JAK Inhibitoren).

Primärer Endpunkt war die Anzahl der verstorbenen Patienten an Tag 60. Zusätzlich wurde die Sterblichkeit an Tag 29, die Anzahl der Tage auf der Intensivstation, die Anzahl der Tage mit künstlicher Beatmung und die Viruslast als Endpunkte untersucht. Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten war in beiden Behandlungsarmen 60 Jahre. Die Sterblichkeitsrate war im Sabizabulin-Arm signifikant niedriger als im Placebo-Arm (Odds Ratio: 3,21; p-Wert: 0,0041). Auch in der Subgruppen-Analyse war Sabizabulin besser (im Vergleich zu Placebo), allerdings war der Effekt in bereits geimpften Patienten weniger stark ausgeprägt als in Ungeimpften („relative Verringerung der Mortalität“): nicht-geimpft: 61,8 %, geimpft: 34,8 %. Auch in den anderen klinischen Endpunkten zeigte Sabizabulin gegenüber Placebo eine bessere Wirksamkeit.

Die Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen war 22 % höher in der Placebo-Gruppe verglichen mit der Sabizabulin-Gruppe und es gab keine Unterschiede in Bezug auf schwerwiegende Nebenwirkungen in den beiden Behandlungsarmen.

Trotz der oben beschriebenen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sabizabulin, weist die Studie einige Limitationen auf. Eine davon ist die Studiengröße (insbesondere bei Antrag mit nur einer pivotalen Zulassungsstudie), da Insgesamt nur 130 COVID-Patienten in der Phase 3-Studie mit Sabizabulin behandelt wurden, einem „First-in-Class“-Wirkstoff mit einem neuartigen Wirkungsmechanismus. Weitere Studien bei COVID-19 sind nach Aussage der Firma geplant bei Patienten mit mildem bis moderatem Verlauf sowie in Kindern und Jugendlichen.

Die Phase 3-Studie wurde zwischen Mai 2021 und April 2022 durchgeführt. Zu dieser Zeit waren die vorherrschenden COVID-19-Virusvarianten Delta und Omikron. Die Virusvarianten wurden jedoch während der Studie nicht bestimmt, so dass eine Subgruppen-Analyse nach Variante nicht möglich ist.

Außerdem wurden keine Angaben zu den verwendeten Impfstoffen und zu der individuellen Anzahl der COVID-19-Impfungen erhoben. Der Serostatus zu Therapiebeginn wurde ebenfalls nicht untersucht. Auffällig ist die sehr hohe Sterblichkeitsrate (45 % bis Tag 60) in der Placebogruppe, obwohl ein Großteil der Patienten in den USA (35 %) und der EU (Bulgarien, 24 %) rekrutiert wurden. Die übrigen Patienten wurden in Mittel- und Südamerika rekrutiert (36 % Brasilien). In vergleichbaren Studien in hospitalisierten COVID-19 Patienten lag die Sterblichkeit in der Kontrollgruppe zwischen 6-35 %.

Erstes Fazit der ETF

Die Daten wurden zur Kenntnis genommen und es wurde ein reguläres Scientific Advice Verfahren zur formalen Diskussion weiterer Verfahrensschritte angeregt. In Anbetracht der derzeitigen epidemiologischen Situation erachtete die EMA ein Rolling Review nicht als das am besten geeignete Prozedere für eine MAA. Allerdings handelt es sich bei dieser Anmerkung auch um „personal views of the attendees“ und nicht um eine offizielle Position von ETF oder EMA. Hierauf wird auch in den von der EMA kommentierten Minutes hingewiesen. US-FDA und UK-MHRA scheinen hier aber durchaus ein beschleunigtes Zulassungsverfahren ins Auge zu fassen, wir würden das von BfArM-Seite gerade bei der derzeit sich abzeichnenden Gesamtkonstellation bei der EMA ebenfalls nochmals in die Diskussion einbringen.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 13.07.2022

GESCHZ 3.01-2022-36322

Sabizabulin

Initiativbericht

Anlagen: - 2 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In den letzten Tagen gab es eine umfangreichere Medienberichterstattung zu Sabizabulin als Therapieoption bei bestehender Covid-19-Erkrankung. Es erfolgte nun auch schon eine hochrangige Publikation im New England Journal of Medicine (Anlage 1).

Erste Diskussionen dazu fanden auch schon bei der EMA bei einem informellen Advice-Meeting am 17.06.2022 statt, dabei wurden die Daten der Phase 2 und Phase 3-Studien mit Sabizabulin für die Behandlung von hospitalisierten Patienten mit moderater bis schwerer COVID-19-Erkrankung von der Firma Veru Inc. der EMA, einschließlich Vertretern der ETF, präsentiert.

Das BfArM möchte daher über den aktuellen Kenntnisstand berichten. Der oral angewendete Wirkstoff Sabizabulin, der ursprünglich für die Krebsbehandlung entwickelt wurde, hemmt die Tubulinpolymerisation und damit die Ausbildung des Spindelapparates.

Man geht davon aus, dass Sabizabulin zum einen antiviral (durch die Blockade des intrazellulären Virustransports entlang der Mikrotubuli) und zum anderen anti-inflammatorisch (durch Hemmung der inflammatorischen Kaskade) wirkt. In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 2 Studie wurden 39 hospitalisierte Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung und einem hohen Risiko für akutes Atemnotsyndrom (ARDS) eingeschlossen und 1:1 randomisiert. Die Patienten hatten weniger als 8 Tage Symptome und Sabizabulin (9 mg) wurde bis zu 21 Tage lang angewendet. Die untersuchten klinischen Endpunkte waren:

- Sterblichkeit („All-cause mortality“)
- Anzahl Tage auf der Intensivstation
- Beatmungsdauer

Bei den zwei ersten Endpunkten konnte eine statistisch signifikante Reduzierung im Vergleich zur Placebogruppe gezeigt werden.

Die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie wurde nach einer Zwischenauswertung (nach der Behandlung der ersten 150 Patienten) frühzeitig beendet. Die in die Studie eingeschlossenen hospitalisierten COVID-19-Patienten (WHO Ordinal Scale ≥ 4 , erhöhtes Risiko für ARDS, Sauerstoffsättigung $< 94\%$) wurden 2:1 randomisiert und erhielten entweder Sabizabulin 9 mg Kapseln oder Placebo für bis zu 21 Tage zusätzlich zur derzeitigen Standardbehandlung (Remdesivir, Dexamethason, IL-6-Rezeptorantagonisten, JAK Inhibitoren).

Primärer Endpunkt war die Anzahl der verstorbenen Patienten an Tag 60. Zusätzlich wurde die Sterblichkeit an Tag 29, die Anzahl der Tage auf der Intensivstation, die Anzahl der Tage mit künstlicher Beatmung und die Viruslast als Endpunkte untersucht. Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten war in beiden Behandlungsarmen 60 Jahre. Die Sterblichkeitsrate war im Sabizabulin-Arm signifikant niedriger als im Placebo-Arm (Odds Ratio: 3,21; p-Wert: 0,0041). Auch in der Subgruppen-Analyse war Sabizabulin besser (im Vergleich zu Placebo), allerdings war der Effekt in bereits geimpften Patienten weniger stark ausgeprägt als in Ungeimpften („relative Verringerung der Mortalität“): nicht-geimpft: 61,8 %, geimpft: 34,8 %. Auch in den anderen klinischen Endpunkten zeigte Sabizabulin gegenüber Placebo eine bessere Wirksamkeit.

Die Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen war 22 % höher in der Placebo-Gruppe verglichen mit der Sabizabulin-Gruppe und es gab keine Unterschiede in Bezug auf schwerwiegende Nebenwirkungen in den beiden Behandlungsarmen.

Trotz der oben beschriebenen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sabizabulin, weist die Studie einige Limitationen auf. Eine davon ist die Studiengröße (insbesondere bei Antrag mit nur einer pivotalen Zulassungsstudie), da Insgesamt nur 130 COVID-Patienten in der Phase 3-Studie mit Sabizabulin behandelt wurden, einem „First-in-Class“-Wirkstoff mit einem neuartigen Wirkungsmechanismus. Weitere Studien bei COVID-19 sind nach Aussage der Firma geplant bei Patienten mit mildem bis moderatem Verlauf sowie in Kindern und Jugendlichen.

Die Phase 3-Studie wurde zwischen Mai 2021 und April 2022 durchgeführt. Zu dieser Zeit waren die vorherrschenden COVID-19-Virusvarianten Delta und Omikron. Die Virusvarianten wurden jedoch während der Studie nicht bestimmt, so dass eine Subgruppen-Analyse nach Variante nicht möglich ist.

Außerdem wurden keine Angaben zu den verwendeten Impfstoffen und zu der individuellen Anzahl der COVID-19-Impfungen erhoben. Der Serostatus zu Therapiebeginn wurde ebenfalls nicht untersucht. Auffällig ist die sehr hohe Sterblichkeitsrate (45 % bis Tag 60) in der Placebogruppe, obwohl ein Großteil der Patienten in den USA (35 %) und der EU (Bulgarien, 24 %) rekrutiert wurden. Die übrigen Patienten wurden in Mittel- und Südamerika rekrutiert (36 % Brasilien). In vergleichbaren Studien in hospitalisierten COVID-19 Patienten lag die Sterblichkeit in der Kontrollgruppe zwischen 6-35 %.

Erstes Fazit der ETF

Die Daten wurden zur Kenntnis genommen und es wurde ein reguläres Scientific Advice Verfahren zur formalen Diskussion weiterer Verfahrensschritte angeregt. In Anbetracht der derzeitigen epidemiologischen Situation erachtete die EMA ein Rolling Review nicht als das am besten geeignete Prozedere für eine MAA. Allerdings handelt es sich bei dieser Anmerkung auch um „personal views of the attendees“ und nicht um eine offizielle Position von ETF oder EMA. Hierauf wird auch in den von der EMA kommentierten Minutes hingewiesen. US-FDA und UK-MHRA scheinen hier aber durchaus ein beschleunigtes Zulassungsverfahren ins Auge zu fassen, wir würden das von BfArM-Seite gerade bei der derzeit sich abzeichnenden Gesamtkonstellation bei der EMA ebenfalls nochmals in die Diskussion einbringen.

Prof. Dr. Karl Broich

Minutes from the
Meeting with EMA and ETF members to discuss
Sabizabulin (VERU-111) for the treatment of hospitalized patients with
Moderate to Severe COVID-19 at high risk for ARDS
on
Friday 17 June 2022

Attendees

Agency

Name	Title
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Gelöscht: AGEMED/

Name	Title
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Note from EMA: all questions and remarks raised by participants from the Agency side are quoted as “EMA” regardless of the actual affiliation. All opinions or statement expressed during the TC represent personal views of the attendees and should not be interpret as official positions of the ETF or of the EMA scientific committees.

Introduction and purpose of the meeting:

The aim of the meeting was to present the results from the Phase 2 and Phase 3 studies with Sabizabulin (VERU-111) for the treatment of hospitalized patients with moderate to severe COVID at high risk for ARDS to discuss per EMA ETF mandate how to address the unprecedented challenges of the ongoing health threat crisis.

Executive summary:

In hospitalized moderate to severe COVID-19 patients being at high risk for ARDS and death, treatment with Sabizabulin (Phase 2 and 3) resulted in an overwhelming reduction in mortality by 55.2% (p=0.0041) in the Phase 2 study. These results were acknowledged but EMA felt that the urgency to review such treatment depends on the pandemic situation, all the more considering the fact that sabizabulin is a first in class drug with a non specific MoA (microtubules disruptor). At that time the severity of the disease outcome is mitigated thanks to the vaccination of vulnerable individuals notably, but it is acknowledged that the situation could

Gelöscht: outstanding

Gelöscht: task force

Gelöscht:

Gelöscht: the

Gelöscht: Emergency Task Force (ETF)

Gelöscht: . COVID-19 infection is no major threat to patients in Europe at this time and they were not sure if it will be later this year because current death rates are manageable. The EMA ETF concluded that if the pandemic situation would change, then the urgency to review such treatment would also change and the data may be reviewed differently

Gelöscht: 24 June 2022 . Page 6 / 8

rapidly evolve depending on the emergence of new variants. Therefore, EMA emphasized that it is up to Veru to propose next steps in a routine SA procedure.

Pharmacology

Veru briefly presented an overview of pharmacology to demonstrate:

- Antiviral activity observed in SARS-CoV-2 infected cells
- Anti-inflammatory activity in endotoxin septic shock mouse model
- Decreased lung inflammation and death in NIH SARS-CoV-2 ARDS Mouse Model

EMA commented that they were more used to antiviral assay using the IC/EC50 approach rather than the TCID50 assay. EMA took note of the further explanation of the assay methods where sabizabulin only was used as one of the control arms to account for the cytolytic impact of sabizabulin (in relation to its MoA as microtubules disruptor) on the baseline viable cells in the overall results.

Clinical results

Phase 2 study

39 subjects were randomized 1:1 (19 Sabizabulin and 20 Placebo) and the key efficacy endpoints of death ($p=0.0442$) and mean days on ICU ($p=0.0261$) showed both clinically and statistically relevant reductions in the Sabizabulin group compared with placebo with a favorable safety profile. The duration of treatment was up to 21 days or discharge from the hospital with the average treatment duration being 10-12 days.

After extensive discussion with FDA, the current Phase 3 study design was agreed upon.

Phase 3 COVID-19 study

210 patients were planned to be enrolled in a double-blind placebo-controlled study randomized in a ratio of 2:1 with a planned interim analysis after 150 patients had reached up to 60 days. After conducting the interim analysis, the Independent Data Monitoring Committee unanimously recommended based on prespecified alpha boundary threshold early stopping of the Phase 3 study because it demonstrated evidence of clear clinical benefit.

The primary endpoint and all key secondary endpoints were clinically and statistically significantly in favor of Sabizabulin treatment.

Baseline characteristics were well balanced across all randomized patients. Reductions in death were consistent within all patient subgroups. No significant imbalances were observed. Veru confirmed that the study was conducted in the US, Bulgaria, Brazil, Argentina, Mexico and Colombia.



Gelöscht: .

Gelöscht: The ETF

Gelöscht: ETF

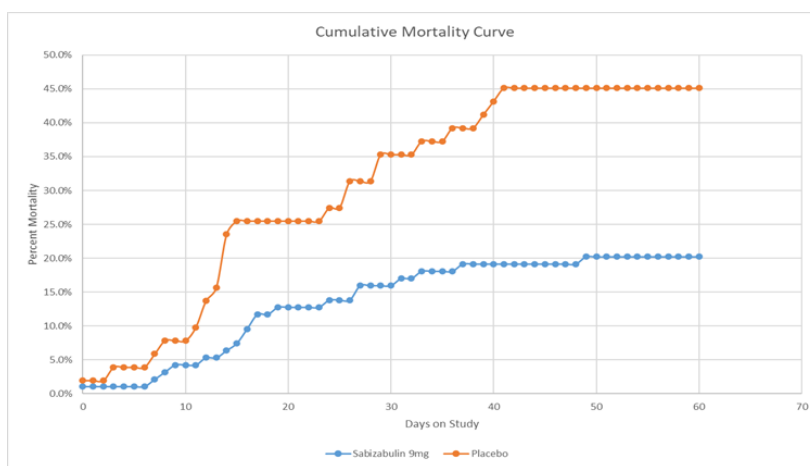
Gelöscht: , but after

Gelöscht: so we could

Gelöscht: , ETF agreed with the approach

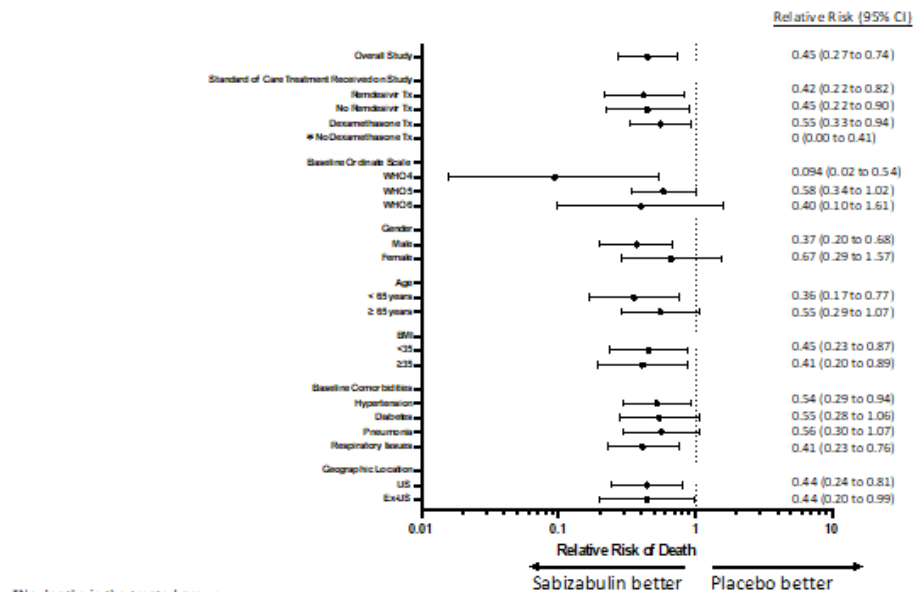
Veru presented a Forest Plot (see below) which demonstrated that irrespective of the baseline characteristic, the relative risk of death was reduced for the patients receiving Sabizabulin. Veru offered to share a peer viewed manuscript which is expected to be published imminently in a prestigious journal.

The only stratification of patients was for WHO Ordinal Scale for Disease Progression ≥ 4 . Patients with a WHO grade 4 (supplemental oxygen) must have at least one co-morbidity.



	Sabizabulin 9mg	Placebo	Relative Change	p-value (Fishers Exact)
Mortality Day 15	7/94 (7.4%)	13/51 (25.5%)	-71.0%	0.0046
Mortality Day 29	15/94 (16.0%)	18/51 (35.2%)	-54.5%	0.0122
Mortality Day 60	19/94 (20.2%)	23/51 (45.1%)	-55.2%	0.0022

	Odds Ratio	95% CI	p-value
Sabizabulin vs. Placebo	3.21	(1.45, 7.12)	0.0041*



Vaccination status

EMA asked about the vaccination status of the patients. Approximately half of the patients were vaccinated, 45.9% (Sabizabulin), 42.3% (Placebo) and the groups were well balanced for vaccination status. Type and number of vaccine doses was not recorded. The vaccinated patients showed a 34.8% relative reduction in death whereas the non-vaccinated patients showed a 61.8% relative reduction in death in the sabizabulin group compared to placebo. Seropositivity status was not evaluated.

Study size

Given the small size of the randomised control group, EMA raised the possibility of unmeasured, unknown imbalances of prognostic factors, impacting the outcome. Veru posed a question back to the assessor of what trial design could address unmeasurable and unknown imbalances in prognosis. The assessor conceded that it would be difficult, however, a larger sample size would have made the attribution of the effect to test drug treatment more certain.

Veru confirmed that regardless of the subanalysis performed the results were consistent and the results of the Phase 3 were consistent with the results from the Phase 2 (although a small underpowered study). Furthermore, the randomization is the method by which you control for these unknown factors that may impact both the placebo and treatments arms. EMA considered the study size to be rather small, particularly as the only pivotal trial.

Gelöscht: t The ETF

Gelöscht: able

Gelöscht: risk

Gelöscht: prognosi

Gelöscht: risk factors in the placebo group only

Gelöscht: larger sample size might allow them to become measurable..

Gelöscht: ETF

Colchicine

EMA asked about the mechanism of sabizabulin as an anti-viral and anti-inflammatory agent and how it differs from colchicine. EMA also commented that the colchicine COVID-19 studies had not provided promising results. Veru confirmed that although sabizabulin has some similarities to colchicine there are notable differences. The principal difference is that sabizabulin's chemical structures is different than colchicine. Sabizabulin more tightly binds to and crosslinks both the alpha and beta tubulin subunits of microtubules. Colchicine is a substrate for P-glycoprotein and other multiple drug resistance proteins, whereas sabizabulin is not; therefore sabizabulin may achieve higher intracellular concentrations. These pharmacologic differences between sabizabulin and colchicine are real and clinically relevant as sabizabulin has potent anti-cancer effects, whereas colchicine does not.

Veru confirmed that they are not aware of any other microtubule disruptors being developed for COVID-19.

Regional differences

The Phase 3 study was conducted in USA, Bulgaria, Brazil, Argentina, Columbia and Mexico. The approximate breakdown of recruitment across regions was 35% (USA), 36% (Brazil) 24% (Bulgaria) for the overall study. Recruitment occurred between May 2021 and April 2022, with patients infected with the Delta or Omicron variants, although the COVID-19 variant was not assessed as a baseline characteristic. Randomisation was balanced across regions.

A difference in mortality (Day 60) was observed in the placebo groups between regions outside of the United States (OUS;33%) and in US (62%), but the % relative reduction in mortality was identical across regions (56% relative reduction). One possible explanation for the difference in mortality provided by Veru was that the proportion of patients requiring forced oxygen or mechanical ventilation at baseline (WHO 5+6) was much higher in the US population (>80%) compared to OUS (approximately 50%). EMA noted the high mortality rates, overall and per WHO score in the placebo arm.

COVID-19 variants

EMA asked whether baseline COVID-19 virus variant analysis is planned, whether the immunocompromised status was checked, and whether the vaccinated patients were seropositive. Veru confirmed that immunocompromised status was not assessed in the study and that since a relevant benefit in mortality was observed with sabizabulin in both vaccinated and non-vaccinated patients this analysis was not warranted or relevant. Since the specific type of COVID-19 variant information was not collected, a subanalysis by COVID-19 variant cannot be performed but is not considered to be relevant to the efficacy of the product due to its mechanism of action. However, an analysis of time of recruitment and dominant variant has been conducted and there appears to be a clinically meaningful benefit in mortality in the sabizabulin group randomized prior to December 2021 (DELTA variant) and after that date (Omicron variant) compared to placebo.



Gelöscht:

Gelöscht: The ETF

Gelöscht: They

Gelöscht: ETF

Gelöscht: The ETF

Gelöscht: 24 June 2022 . Page 6 / 8

Safety

More AEs and SAEs were observed in the placebo group than the Sabizabulin group. EMA asked about the observed safety profile in the ongoing oncology program.

Veru commented that there was chronic daily dosing in the prostate cancer program at a higher dose. The most common AEs were fatigue and diarrhea with the dose limiting toxicity being Grade 3 diarrhea in approximately 1/3 of the patients at the 72 mg powder in capsule dose. However, with reformulation to the formulated capsule such that the bioavailability was doubled, the incidence of Grade 3 diarrhea in the Phase 3 prostate clinical trial using a 32 mg formulated capsule dose has reduced due to the reduced amount of drug introduced into the lower GI tract. In the COVID population dosed at 9 mg sabizabulin, grade 1-2 diarrhea was observed in < 5% patients.

EMA Closing statements:

- EMA thanked Veru for sharing their study results but confirmed that the results obtained in the clinical trials and upon submission would need to be reviewed in more detail.
- EMA asked if additional clinical trials are planned. Veru confirmed plans to conduct the following additional clinical trials in different patient populations:
 - Hospitalized mild to moderate COVID-19 patients (before the need for supplemental oxygen)
 - Pediatric population
 - Hospitalized patients at high risk for ARDS following infection with Influenza A, RSV, and other viruses (as requested by US government).
- Overall, the ETF felt that a rolling review of COVID 19 infection is not relevant in the present pandemic situation in Europe at this time. Therefore, the ETF emphasized that it is up to Veru to propose next steps in a potentially routine SA procedure. The task force concluded that if the pandemic status would change, then the urgency to review such products for COVID 19 might also change and the sabizabulin program may be reviewed differently.
- The ETF stated that the next step would be routine Scientific Advice to obtain a formal response.
- As part of the briefing package Veru shared with EMA, the written feedback received from the US FDA and Veru confirmed that an application for EUA had been submitted on 7 June 2022 and that a decision by FDA would be expected by July 2022.

The company thanked the experts from the EMA for the opportunity to share these important data.



Gelöscht: The ETF

Gelöscht: The ETF

Gelöscht: The ETF

Gelöscht: the impressive scientific

Gelöscht: The ETF

Gelöscht:

Gelöscht: no major threat to patients in

Gelöscht: and they were not sure if it will be a threat later this year because current death rates are manageable

Gelöscht: would

Gelöscht: For now, with no COVID-19 threat,

Kommentiert [A1]: Overall, pending a comprehensive assessment of the data and considering the current epidemiological situation of the pandemic, EMA considered a rolling review not the most adequate pathway for a possible marketing authorization in EU. The company may consider applying for a SA procedure through which the next steps could be formally defined.

Gelöscht: ETF

Gelöscht: ETF

Gelöscht: 24 June 2022 . Page 6 / 8

ORIGINAL ARTICLE

Oral Sabizabulin for High-Risk, Hospitalized Adults with Covid-19: Interim Analysis

K. Gary Barnette, Ph.D.,¹ Michael S. Gordon, M.D.,² Domingo Rodriguez, M.D.,¹ T. Gary Bird, Ph.D.,¹ Alan Skolnick, M.D.,³ Michael Schnaus, M.D.,⁴ Paula K. Skarda, M.D.,⁵ Suzana Lobo, M.D.,⁶ Eduardo Sprinz, M.D.,⁷ Georgi Arabadzhiev, M.D.,⁸ Petar Kalaydzhev, M.D.,⁹ and Mitchell Steiner, M.D.¹ for the Phase 3 COVID-19 Investigators*

Abstract

BACKGROUND Sabizabulin is an oral, novel microtubule disruptor that has dual antiviral and anti-inflammatory activities in preclinical models.

METHODS A randomized, multicenter placebo-controlled phase 3 clinical trial was conducted with hospitalized patients with moderate to severe Covid-19 who were at high risk for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and death. Patients were randomly assigned (2:1) to 9 mg of oral sabizabulin or placebo daily (up to 21 days). The primary end point was all-cause mortality up to day 60. Key secondary end points were days in the intensive care unit (ICU), days on mechanical ventilation, and days in the hospital.

RESULTS A total of 204 patients were randomly assigned to treatment: 134 to sabizabulin and 70 to placebo. Baseline characteristics were similar. Sabizabulin superiority was demonstrated by a planned interim analysis for the first 150 randomized patients. Sabizabulin treatment resulted in a 24.9 percentage point absolute reduction and a 55.2% relative reduction in deaths compared with placebo (odds ratio, 3.23; 95% CI confidence interval, 1.45 to 7.22; $P=0.0042$). The mortality rate was 20.2% (19 of 94) for sabizabulin versus 45.1% (23 of 51) for placebo. For the key secondary end points, sabizabulin treatment resulted in a 43% relative reduction in ICU days ($P=0.0013$), a 49% relative reduction in days on mechanical ventilation ($P=0.0013$), and a 26% relative reduction in days in the hospital ($P=0.0277$) versus placebo. Adverse and serious adverse events were lower in the sabizabulin group compared with the placebo group.

CONCLUSIONS Sabizabulin treatment resulted in a 24.9% absolute reduction in deaths compared with placebo in hospitalized patients with moderate to severe Covid-19 at high risk for ARDS and death, with a lower incidence of adverse and serious adverse events compared with placebo. (Funded by Veru, Inc.; ClinicalTrials.gov number, [NCT04842747](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04842747).)

*A complete list of the Phase 3 COVID-19 investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at evidence.nejm.org.

The author affiliations are listed at the end of the article.

Dr. Barnette can be contacted at gbarnette@verupharma.com or at Veru, Inc., 2916 N. Miami Blvd., Ste. 1000, Miami, FL 33127.

Introduction

The coronavirus disease 2019 (Covid-19) pandemic is in its third year, with more than 509 million confirmed cases and 6.2 million deaths worldwide thus far.¹ There are now effective vaccines for the general population² and antiviral agents (molnuparivir and nirmatrelvir) for symptomatic patients in the nonhospitalized setting.^{3,4} However, despite the availability of the antiviral remdesivir⁵ and anti-inflammatory/immunomodulators including dexamethasone,⁶ anti-interleukin-6 receptor antibodies,⁷ and Janus kinase inhibitors^{8,9} for hospitalized patients at high-risk for acute respiratory distress syndrome (ARDS), mortality and morbidity rates remain significantly high.

The principal therapy for hospitalized patients with moderate to severe Covid-19 is supportive care and oxygen, with mechanical ventilation in cases of respiratory failure and hemodynamic support for the management of septic shock.¹⁰⁻¹² Complicating matters, Covid-19 case surges create an undue strain on hospital capacity that results in excess deaths in all types of critical care patient populations beyond individuals with Covid-19.¹³ Effective and safe therapies are greatly needed to reduce the risk of death in hospitalized patients with Covid-19 thereby reducing the impact of Covid-19 on critical care delivery.

Sabizabulin is an orally available, novel microtubule disruptor that targets, binds, and crosslinks both the α - and β -tubulin subunits to inhibit polymerization and to induce depolymerization of microtubules in cells.^{14,15} Microtubules are intracellular transport structures critical for coronavirus cellular entry, trafficking, replication, and egress¹⁶⁻²¹ as well as for triggering the innate inflammatory response and cytokine storm responsible for ARDS, septic shock, and frequently death.²²⁻²⁴ ARDS is one of the primary causes of mortality in Covid-19 infection, as infiltration of immune cells in both lungs leads to alveolar-capillary membrane injury and edema; increased lung permeability leads to exudates filling the air sacs, with resultant hypoxemia.²⁵ Preclinical studies demonstrate that sabizabulin has both significant antiviral and anti-inflammatory activities by disrupting microtubule dynamics.²⁶

In a phase 2, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of 39 patients with moderate to severe Covid-19 at high risk for ARDS, sabizabulin treatment resulted in reductions in deaths, respiratory failure, days in the

intensive care unit (ICU), and days on mechanical ventilation. Sabizabulin had an acceptable side effect and safety profile with no clinically meaningful differences in safety observations compared with placebo, except for a higher incidence of respiratory failure and death in the placebo group.²⁷ Accordingly, a randomized, double-blind, multicenter, global placebo-controlled phase 3 clinical trial was conducted with hospitalized patients with moderate to severe Covid-19 infection who were at high risk for ARDS and death. Here, the sabizabulin efficacy and safety results from this study are reported.

Methods

OBJECTIVES, PATIENTS, AND OVERSIGHT

Eligible patients were required to meet the following criteria: to be at least 18 years of age with laboratory-confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection; to have a World Health Organization (WHO) 9-point ordinal scale for clinical improvement²⁸ score of 4 (oxygen by mask or nasal prongs) with a documented comorbidity (asthma, chronic lung disease, diabetes, hypertension, severe obesity with a body-mass index [BMI] of 40 or greater, 65 years of age or older, primarily reside in a nursing home or long-term care facility, or immunocompromised status), WHO 5 (noninvasive ventilation or high-flow oxygen), or WHO 6 (intubation and mechanical ventilation); and to have a baseline oxygen saturation (SpO₂) level of 94% or lower on room air. This study was approved by an institutional review board or ethics committee for each site, and written informed consent was required from the patient or legally authorized representative.

The key exclusion criteria for the study were as follows: pregnant or currently breast feeding; WHO 7 score (required ventilation plus additional organ support such as long-term pressors, renal replacement therapy, or extracorporeal membrane oxygen), alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase greater than three times the upper limit of normal, total bilirubin above the upper limit of normal, creatinine clearance of less than 60 ml/min, and hepatic impairment. The Protocol (available with the full text of this trial at evidence.nejm.org) contains the full clinical trial protocol, which provides the complete inclusion and exclusion criteria for the study and information on prohibited prior or concomitant therapies, trial blinding, ethical conduct, and responsibilities of the sponsor, as well as the statistical analysis plan. The study was

designed by Veru, Inc. Clinical data were gathered and analyzed by Worldwide Clinical Trials (Raleigh, NC). Manuscript decision and first draft authors were Drs. Barnette and Steiner (Veru, Inc.). All of the data were available to all authors, who vouch for the accuracy and completeness of the data as well as the adherence of the trial to the protocol.

PROCEDURES

Patients were randomly assigned to receive Sabizabulin or placebo in a 2:1 ratio. Randomization was stratified by WHO COVID-19 ordinal clinical severity score (0 to 8).²⁸ Study drug was administered daily at approximately the same time each day for up to 21 days or until the patient was discharged from the hospital, whichever came first. Dose selection of sabizabulin was derived from the no adverse effect level observed in nonclinical toxicity studies. Sabizabulin (9-mg) capsules and matching placebo capsules were manufactured and tested by CoreRx (Clearwater, FL). The schedule of assessments is provided in the Supplementary Appendix available with the full text of this article at evidence.nejm.org.

EFFICACY

The primary efficacy end point of the study was 60-day all-cause mortality (proportion of patients who died during the study up to day 60) compared with placebo in the intent-to-treat (ITT) population. The key secondary end points were differences in days in the ICU, days on mechanical ventilation, and days in the hospital between the two treatment groups. The multivariate analysis of the primary end point included treatment, geographic region, WHO ordinal scale score at baseline, standard-of-care therapy use, and sex. Prespecified subgroup analyses of the primary end point was performed by region (country), by WHO ordinal scale score at baseline, and by standard-of-care use during the study (dexamethasone and remdesivir). The Holm²⁹ step-down procedure was used to control multiplicity for selected key secondary end points.

SAFETY

Safety assessment included treatment-emergent adverse events, serious adverse events, and adverse events leading to discontinuation from the study starting at randomization into the study through day 60. Medical Dictionary for Regulatory Activities version 24.0 was used for safety coding. The incidence of events was provided for each treatment group and included all randomized patients.

STATISTICAL ANALYSIS

The planned enrollment into the study was approximately 210 patients. In the primary efficacy analysis, the sample size was calculated so there was 92.8% power to detect an approximately 50% relative reduction in deaths in the sabizabulin-treated group compared with placebo (expected mortality rate of 30% for the placebo group). Randomization was stratified by oxygen supplementation requirement at baseline. A prespecified interim efficacy analysis was planned to occur when the first 150 randomized patients had been followed through day 60. This analysis was focused on the primary efficacy end point of all-cause mortality according to prospectively set stopping boundaries that were reviewed by regulatory agencies. The primary efficacy analysis used logistic regression with covariates of treatment, site and region, standard of care at baseline, sex, and WHO ordinal scale score at baseline. At the time of the interim efficacy analysis, a two-sided P value of less than 0.0160 was needed to demonstrate early efficacy (superiority of sabizabulin over placebo) on the basis of the prespecified alpha spending function. Missing data were handled by multiple imputation. Statistical analyses were performed by Worldwide Clinical Trials. Efficacy and safety results of this interim analysis were reviewed by the independent data monitoring committee (Advarra, Indianapolis, IN).

Results

PATIENTS

Although a total enrollment of approximately 210 patients was planned, 204 participants had been randomly assigned to treatment when the study was stopped for efficacy at the direction of the independent data monitoring committee. The 150 randomized patients in the interim analysis were enrolled at 27 participating sites in five countries (66 patients in the United States [44.0%], 63 patients in Brazil [42.0%], 18 in Bulgaria [12.0%], 2 in Argentina [1.3%], and 1 in Mexico [0.7%]) and underwent random assignment (between May 18, 2021 and January 31, 2022), with 98 randomly assigned to sabizabulin and 52 to placebo ([Fig. 1](#)). Of the 150 patients in the interim analysis, 145 patients completed the study with known vital status at day 60. Baseline demographic and clinical characteristics were similar in the two groups in the interim efficacy analysis ([Table 1](#)). Enrolled patients had moderate to severe Covid-19 infection with a mean SpO₂ on ambient

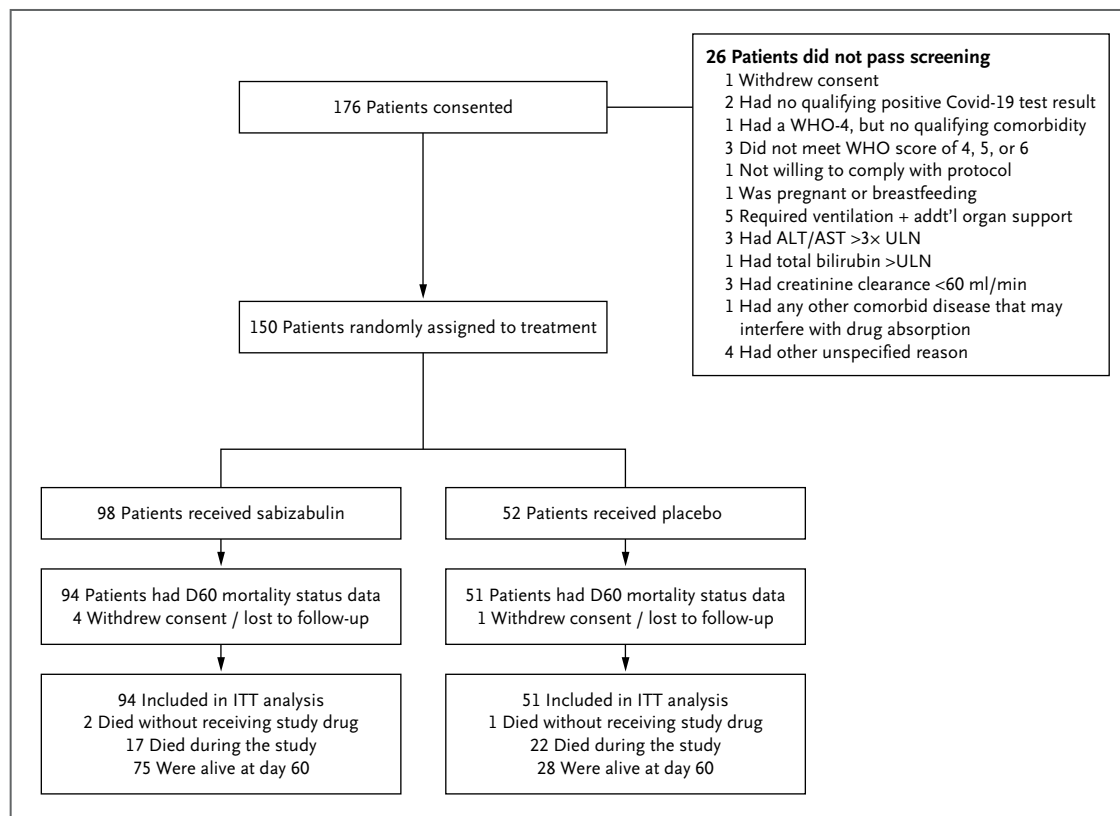


Figure 1. Patient Disposition (Interim Analysis Population).

ALT denotes alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; D60, day 60; ITT, intent to treat; ULN, upper limit of normal; and WHO, World Health Organization.

air at baseline of 92.5% and required supplemental oxygen. The proportion of patients requiring oxygen by mask or nasal prongs, noninvasive ventilation or high-flow oxygen, or intubation and mechanical ventilation was similar between the treatment groups. The distribution of common risk factors for ARDS and death was similar between treatment groups and included hypertension (59.2% for sabizabulin vs. 61.5% for placebo), 65 years of age or older (45.9% for sabizabulin vs. 50.0% for placebo), diabetes (35.7% for sabizabulin vs. 40.4% for placebo), and obesity (defined as a BMI of 35 or greater; 34.7% for sabizabulin vs. 27.5% for placebo). Covid-19 nonvaccinated rates were also similar (54.1% for sabizabulin vs. 57.7% for placebo). Receipt of standard of care was also similar between the two groups, in which dexamethasone (83.7% for sabizabulin vs. 80.7% for placebo) and remdesivir (34.7% for sabizabulin vs. 28.8% for placebo) were the most common treatments. Overall, the demographics of the patients included in this study were similar to the ranges reported by the Centers for Disease Control and Prevention for

hospitalized patients with Covid-19 (Table S2), except the proportion of male patients in this study was slightly higher than expected and the proportion of patients of Black race was slightly lower than expected.

PRIMARY EFFICACY OUTCOMES: ALL-CAUSE MORTALITY

Sabizabulin met the prespecified superiority criterion for efficacy at the time of the interim analysis. In the primary efficacy end point of mortality up to day 60, a statistically significant 24.9 percentage point absolute reduction and a 55.2% relative reduction in mortality was observed in the sabizabulin-treated group compared with placebo (odds ratio, 3.23; 95% confidence interval [CI], 1.45 to 7.22; $P=0.0042$) (Fig. 2 and Table 2). The beneficial effects of sabizabulin were observed starting as early as day 3 after dosing; by day 15, statistically significant reductions in mortality were observed. The beneficial effects of sabizabulin treatment on mortality were maintained through day 29, a

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients (Interim Efficacy Analysis Population).			
Parameter	Sabizabulin (n=98)*	Placebo (n=52)	Overall (N=150)
Age — yr			
Mean (SD)	59.4 (14.57)	60.3 (15.02)	59.7 (14.69)
Median (minimum, maximum)	64.0 (25, 92)	64.0 (19, 86)	64.0 (19, 92)
Age category — yr, No. (%)			
<65	53 (54.1)	26 (50.0)	79 (52.7)
≥65	45 (45.9)	26 (50.0)	71 (47.3)
Sex — No. (%)			
Male	69 (70.4)	33 (63.5)	102 (68.0)
Female	29 (29.6)	19 (36.5)	48 (32.0)
BMI†			
No. of patients	94	51	145
Mean (SD)	33.0 (7.43)	32.4 (7.96)	32.8 (7.57)
Median (minimum, maximum)	31.9 (20.2, 61.7)	31.1 (22.9, 69.4)	31.7 (20.2, 69.4)
BMI category — No. (%)			
<35	61 (64.9)	37 (72.5)	98 (67.6)
≥35	33 (35.1)	14 (27.5)	47 (32.4)
Ethnicity — No. (%)			
Hispanic or Latino	48 (49.0)	23 (44.2)	71 (47.3)
Not Hispanic or Latino	50 (51.0)	29 (55.8)	79 (52.7)
Race — No. (%)			
White	83 (84.7)	46 (88.5)	129 (86.0)
Black or African American	6 (6.1)	2 (3.8)	8 (5.3)
Asian	2 (2.0)	0	2 (1.3)
American Indian or Alaska Native	1 (1.0)	2 (3.8)	3 (2.0)
Other	6 (6.1)	2 (3.8)	9 (5.3)
WHO 9-point ordinal scale for clinical improvement score (0–8)			
Descriptive			
Mean (SD)	4.7 (0.55)	4.8 (0.65)	4.7 (0.58)
Median (minimum, maximum)	5.0 (4, 6)	5.0 (4, 6)	5.0 (4, 6)
Frequencies — No. (%)			
WHO 4 (oxygen by mask or nasal prongs)	31 (31.6)	18 (34.6)	49 (32.7)
WHO 5 (noninvasive ventilation or high-flow oxygen)	62 (63.3)	28 (53.8)	90 (60.0)
WHO 6 (intubation and mechanical ventilation)	5 (5.1)	6 (11.5)	11 (7.3)
Comorbidities — No. (%)			
Cancer	7 (7.1)	1 (1.9)	8 (5.3)
Diabetes	35 (35.7)	21 (40.4)	56 (37.3)
Hypertension	58 (59.2)	32 (61.5)	90 (60.0)
History of heart failure	4 (4.1)	3 (5.8)	7 (4.7)
Pneumonia	46 (46.9)	31 (59.6)	77 (51.3)
Kidney issues	11 (11.2)	4 (7.7)	15 (10.0)
Respiratory issues	65 (66.3)	29 (55.8)	94 (62.7)
Oxygen saturation at baseline — %			
No. of patients	98	52	150
Mean (SD)	92.7 (3.43)	91.9 (7.53)	92.5 (5.21)
Median (minimum, maximum)	93.0 (84, 100)	94.0 (48, 100)	93.0 (48, 100)

(continued)

Table 1. (cont.)

Parameter	Sabizabulin (n=98)*	Placebo (n=52)	Overall (N=150)
Time from admission to randomization — d			
No. of patients	97	52	149
Mean (SD)	3.4 (2.22)	4.0 (2.79)	3.6 (2.45)
Median (minimum, maximum)	3.0 (0, 13)	3.5 (0, 11)	3.0 (0, 13)
Vaccination status — No. (%)			
Not vaccinated	53 (54.1)	30 (57.7)	83 (55.3)
Vaccinated (1, 2, or 3 shots)	45 (45.9)	22 (42.3)	67 (44.7)
Received standard of care — No. (%)‡			
Dexamethasone	82 (83.7)	42 (80.7)	124 (82.7)
Remdesivir	34 (34.7)	15 (28.8)	49 (32.7)
Tocilizumab	10 (10.2)	5 (9.6)	15 (10.0)
Baricitinib or tofacitinib	10 (10.2)	8 (15.4)	18 (12.0)

* Patients received 9 mg of sabizabulin daily for up to 21 days.

† The body-mass index (BMI) is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

‡ The standard of care presented here is what was used at any time during the study (from days 1 until 60).

standard time point that other studies have used as the efficacy end point, with mortality rate of 35.3% for placebo compared with 17% for sabizabulin—an absolute reduction of 18.3 percentage points and a relative reduction of 51.8 percentage points. From days 29 to 60, the death rate increased by 9.8 percentage points in the placebo group and by 3.2 percentage points in the sabizabulin-treated group. Results of subgroup analyses evaluating the relative risk of death

(Fig. 3) were consistent with the overall study results favoring sabizabulin treatment regardless of standard-of-care treatment received, baseline WHO ordinal clinical score, sex, age, baseline comorbidities, BMI, or geographic location.

In the United States, a 34.4 percentage point absolute reduction in mortality at day 60 (55.5% relative reduction) was observed in the sabizabulin group compared with

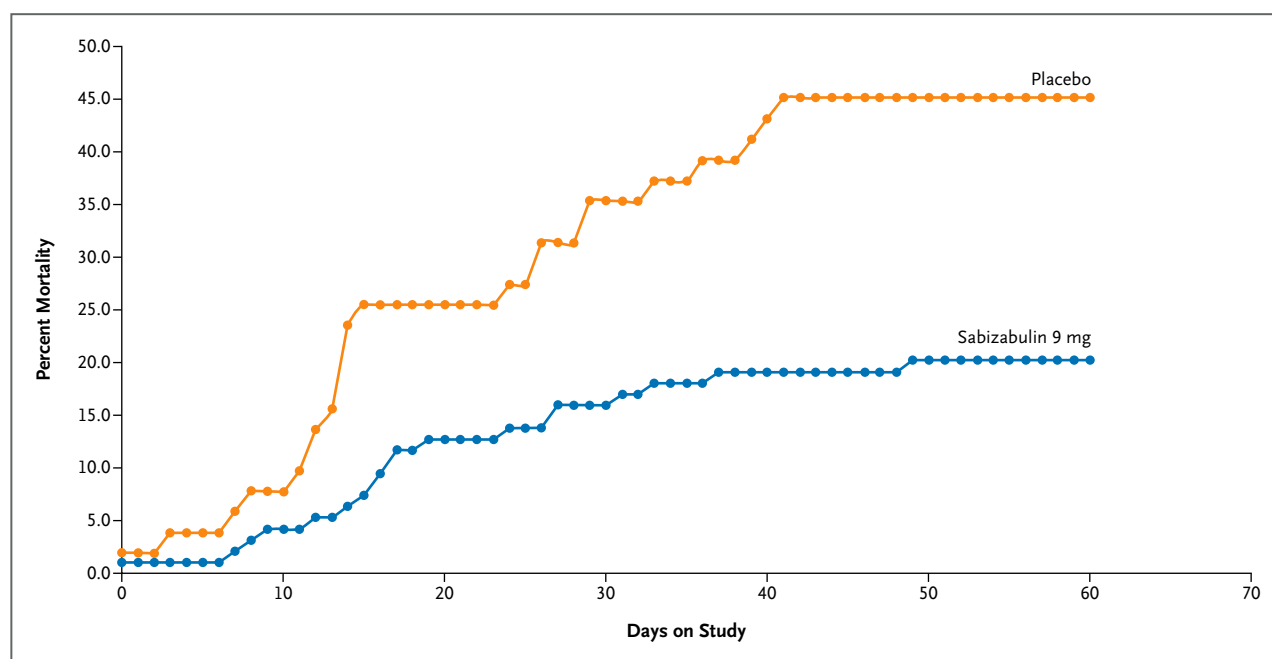


Figure 2. Cumulative Mortality Curve.

Table 2. Primary Efficacy End Point of Mortality Up to Day 60.

Primary End Point	Sabizabulin*	Placebo	OR (95% CI) or Relative Difference (%)
Vital status — No. (%)	98	52	
Alive	75 (79.8)	28 (54.9)	
Dead	19 (20.2)	23 (45.1)	
Missing at day 60	4	1	
Treatment comparison: sabizabulin vs. placebo			3.23 (1.45 to 7.22); P=0.0042†
Days in study — No. (%)	94	51	
15	7 (7.4)	13 (25.5)	–71.0
29	16 (17.0)	18 (35.3)	–51.8
60	19 (20.2)	23 (45.1)	–55.2

* Patients received 9 mg of sabizabulin daily for up to 21 days.

† Primary study end point. The P value was generated using logistic regression with the multivariate analysis. CI denotes confidence interval; and OR, odds ratio.

placebo. In the rest of the world (Brazil, Bulgaria, Mexico, and Argentina), a 18.5 percentage point absolute reduction in mortality at day 60 (55.6% relative reduction) was observed in the sabizabulin group compared with placebo. At the time of this publication, all-cause mortality for the full final data set (ITT population) of 204 randomized patients was similar to that result observed in the interim efficacy analysis population, with sabizabulin treatment resulting in a 51.6 percentage point relative reduction in deaths compared with placebo.

SECONDARY EFFICACY OUTCOMES

Sabizabulin treatment resulted in a statistically significant reduction in key secondary end points compared with placebo (Table 3). There was a 43 percentage point relative reduction in days in the ICU (least-squares [LS] mean of –13.4 days; 95% CI, –21.5 to –5.3; P=0.0013), a 49 percentage point relative reduction in days on mechanical ventilation (LS mean of –14.1 days; 95% CI, –22.4 to –5.6; P=0.0013), and a 26 percentage point relative reduction in days in the hospital (LS mean of –8.4 days; 95% CI, –15.8 to –0.9; P=0.0277). In these analyses, the values of days were imputed to the maximum (60 days) for all patients who died during the study.

SAFETY

The adverse events and serious adverse events observed in this study were consistent with patients with serious Covid-19 illness. The proportion of patients who experienced any adverse event was lower in the sabizabulin-treated group (61.5%) compared with the placebo group (78.3%) (Tables 4 and 5). The most frequently reported adverse events in either group were respiratory failure (9.2% for sabizabulin vs. 17.4% for placebo), acute kidney injury (8.5% for

sabizabulin versus 11.6% for placebo), pneumothorax (0.8% for sabizabulin vs. 10.1% for placebo), bacterial pneumonia (0.8% for sabizabulin vs. 7.2% for placebo), and hypotension (2.3% for sabizabulin vs. 11.6% for placebo). The proportion of patients with a serious adverse event observed during the study was also lower for the sabizabulin-treated group (29.2%) compared with placebo (46.4%) (Tables 4 and 5). The most frequently reported serious adverse events in either group were respiratory failure (9.2% for sabizabulin vs. 17.4% for placebo), acute kidney injury (3.8% for sabizabulin vs. 8.7% for placebo), pneumothorax (0.8% for sabizabulin vs. 8.7% for placebo), septic shock (1.5% for sabizabulin vs. 5.8% for placebo), and acute respiratory failure (4.6% for sabizabulin vs. 5.8% for placebo). Adverse events leading to discontinuation were 4.7% for sabizabulin versus 5.9% for placebo.

Discussion

Vaccinations remains the mainstay for prevention of serious Covid-19 infection and death. Most patients will recover from an acute Covid-19 illness.³⁰ New antiviral agents molnupiravir and nirmatrelvir reduce the incidence of Covid-19-related hospitalization or death when taken in a nonhospital setting within 3 to 5 days after Covid-19 symptom onset.^{3,4} For patients who progress to moderate to severe Covid-19 illness requiring hospitalization, the risk of death remains high. In this setting, however, the antiviral molnupiravir did not demonstrate clinical benefit.³¹

Sabizabulin is a novel microtubule disruptor that has dual antiviral and anti-inflammatory activities. Sabizabulin appears to be a member of a novel class of drugs that

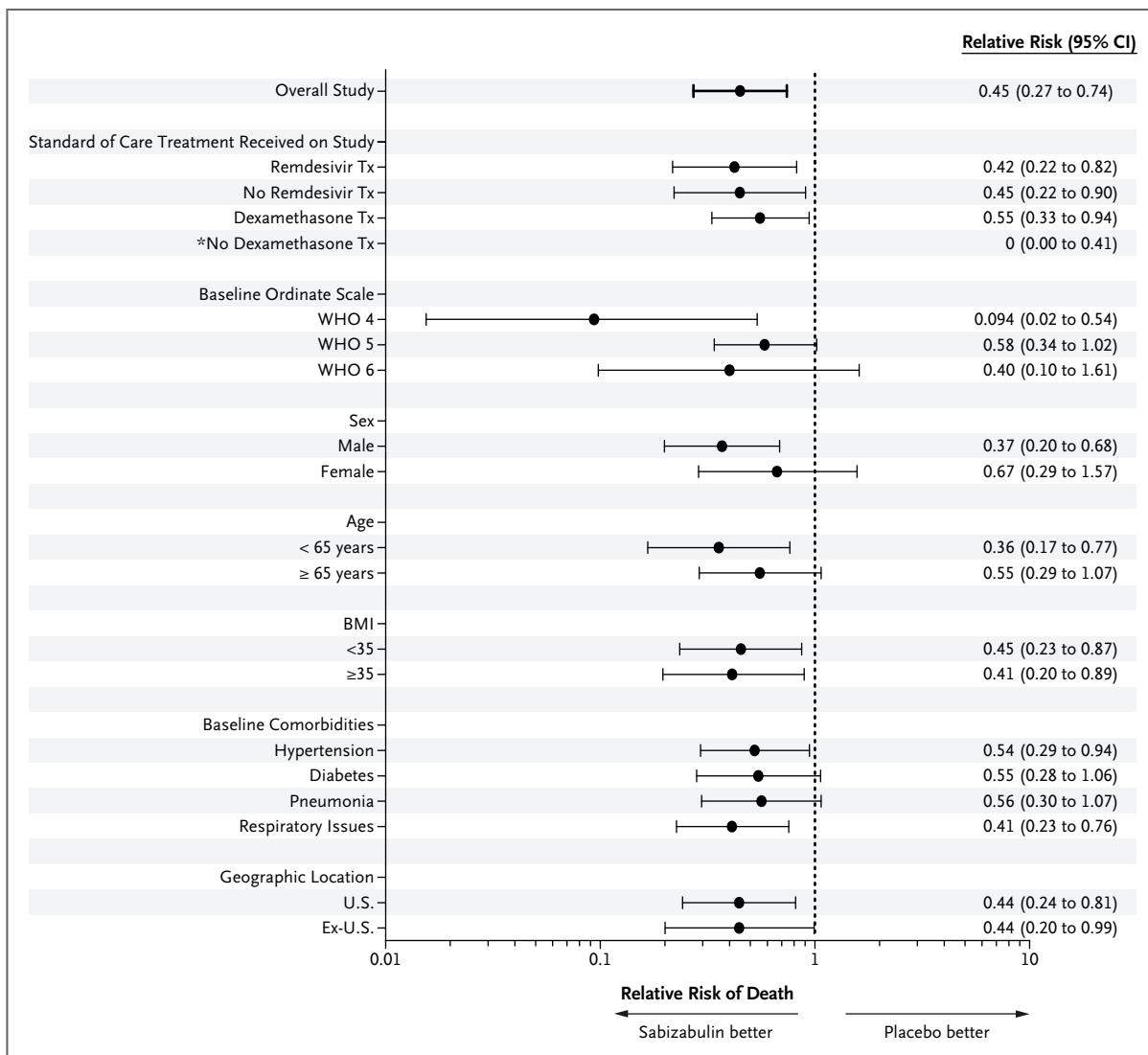


Figure 3. Subgroup Analyses of Primary Efficacy End Point.

Data are presented as point estimates for relative risk of death (95% confidence intervals [CIs]). BMI denotes body-mass index; Ex-U.S., outside United States; Tx, treatment; and WHO, World Health Organization.

* No deaths in the treated group.

targets, binds, and crosslinks both the α - and β -tubulin subunits of microtubules to inhibit polymerization and to induce depolymerization of microtubules, which alters microtubule dynamics.^{14,15} Sabizabulin has a different chemical structure and unique physicochemical properties compared with the more familiar drug, colchicine. Although sabizabulin does bind to the β -tubulin subunit in the “colchicine binding” pocket, it inserts deeper and tighter in the pocket with more hydrogen bonding than colchicine.³² Sabizabulin inhibits tubulin polymerization better than colchicine in in vitro studies.¹⁴ Unlike colchicine, sabizabulin is

not a substrate for P-glycoprotein or CYP3A4, which may result in higher and more consistent intracellular and blood concentrations of sabizabulin than colchicine.¹⁴ Thus, sabizabulin has a different chemical structure and unique physicochemical properties compared with colchicine.

Oral daily dosing of 9 mg of sabizabulin up to 21 days demonstrated significant efficacy in this interim analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled global phase 3 clinical trial in hospitalized adult patients with moderate to severe Covid-19 who were at high risk for ARDS and death.

Table 3. Secondary Efficacy End Points.*					
Secondary End Point†	Mean (SD)‡	Median (Minimum, Maximum)	Treatment Comparison		
			LS Mean (SE)	95% CI	P Value
Days in ICU					
Sabizabulin	17.4 (23.93)	4.0 (0, 60)			
Placebo	30.8 (27.83)	17.0 (0, 60)			
Sabizabulin vs. placebo			−13.4 (4.09)	−21.5, −5.3	0.0013
Days on mechanical ventilation					
Sabizabulin	14.4 (24.01)	0.0 (0, 60)			
Placebo	28.5 (29.31)	11.0 (0, 60)			
Sabizabulin vs. placebo			−14.1 (4.28)	−22.5, −5.6	0.0013
Days in hospital					
Sabizabulin	25.6 (22.87)	14.0 (0, 60)			
Placebo	34.6 (24.63)	30.5 (0, 60)			
Sabizabulin vs. placebo			−8.4 (3.76)	−15.8, −0.9	0.0277

* CI denotes confidence interval, ICU intensive care unit, and LS least squares.

† Results are reported for 98 patients in the sabizabulin group (who received 9 mg daily for up to 21 days) and 52 in the placebo group.

‡ Days in the ICU, on mechanical ventilation, or in the hospital was set at maximum value (60 days) in all patients that died during the study, as per the planned analysis for the study.

Table 4. Treatment-Emergent Adverse Events for the Intent-to-Treat Population (≥5% of Patients in Either Treatment Group).		
Adverse Event	No. of Patients (%) / Events	
	Sabizabulin (n=130)	Placebo (n=69)
Any	80 (61.5)/341	54 (78.3)/285
Atrial fibrillation	6 (4.6)/6	4 (5.8)/4
Bradycardia	5 (3.8)/6	5 (7.2)/5
Constipation	8 (6.2)/8	6 (8.7)/10
Pneumonia	7 (5.4)/11	8 (11.6)/11
Bacterial pneumonia	1 (0.8)/1	5 (7.2)/5
Septic shock	2 (1.5)/2	4 (5.8)/4
Urinary tract infection	8 (6.2)/8	1 (1.4)/1
Hyperkalemia	5 (3.8)/5	6 (8.7)/7
Hyponatremia	6 (4.6)/6	4 (5.8)/4
Hypokalemia	5 (3.8)/6	4 (5.8)/4
Hypophosphatemia	2 (1.5)/3	4 (5.8)/5
Anxiety	3 (2.3)/4	4 (5.8)/4
Acute kidney injury	11 (8.5)/11	8 (11.6)/8
Acute respiratory failure	8 (6.2)/8	4 (5.8)/4
Bronchitis chronic	2 (1.5)/2	4 (5.8)/4
Hypoxia	3 (2.3)/4	4 (5.8)/4
Pneumothorax	1 (0.8)/1	7 (10.1)/7
Respiratory failure	12 (9.2)/13	12 (17.4)/12
Hypotension	3 (2.3)/3	8 (11.6)/8

Sabizabulin demonstrated a statistically significant 24.9% absolute reduction and a 55.2% relative reduction in all-cause mortality by day 60, the primary efficacy end point of the study. The cumulative mortality analysis showed that the reduction in deaths with sabizabulin started within the first week of treatment and the relative reduction in deaths reached 51.8% at day 29. This efficacy was further supported by the consistency of the subgroup analyses of the primary end point: a reduction in deaths with sabizabulin treatment compared with placebo regardless of standard-of-care treatment received, baseline WHO ordinal score, sex, age, baseline comorbidities, BMI, or geographic location. Furthermore, the secondary efficacy end points demonstrated that sabizabulin treatment resulted in a significant reduction in days in the ICU, days on mechanical ventilation, and days in the hospital compared with placebo. With 130 patients treated, sabizabulin had an acceptable side-effect and safety profile. Significantly fewer serious adverse events and adverse events were reported for sabizabulin compared with placebo. There were also fewer treatment discontinuations due to adverse events in the sabizabulin group compared with placebo. The phase 3 reported safety profiles suggest that sabizabulin treatment may have resulted in fewer Covid-19-related morbidities, especially respiratory failure, acute kidney injury, cardiac arrest, septic shock, and hypotension.

Table 5. Treatment Emergent Serious Adverse Events for the ITT Population (>2% of Patients in Either Treatment Group).

Serious Adverse Event	No. of Patients (%) / Events	
	Sabizabulin (n=130)	Placebo (n=69)
Any	38 (29.2)/82	32 (46.4)/84
Cardiac arrest	0	3 (4.3)/4
Covid-19	4 (3.1)/4	3 (4.3)/3
Pneumonia	3 (2.3)/5	4 (5.8)/5
Bacterial pneumonia	0	2 (2.9)/2
Sepsis	3 (2.3)/4	2 (2.9)/2
Septic shock	2 (1.5)/2	4 (5.8)/5
Acute kidney injury	5 (3.8)/5	6 (8.7)/6
Acute respiratory failure	6 (4.6)/6	4 (5.8)/5
Hypoxia	2 (1.5)/3	3 (4.3)/3
Pneumothorax	1 (0.8)/1	6 (8.7)/6
Pulmonary embolism	3 (2.3)/3	3 (4.3)/3
Respiratory failure	12 (9.2)/13	12 (17.4)/12

In this study, sabizabulin was evaluated in hospitalized patients with moderate to severe Covid-19 illness. The inclusion criteria were selected by design to include patients who were at the highest risk for ARDS and death due to Covid-19. Enrolled hospitalized patients had to demonstrate moderate to severe Covid-19 illness (at least oxygen supplementation with SpO₂ of 94% or less while breathing ambient air). Patients with a WHO score of 4 (receiving supplemental oxygen) had to have a comorbidity that placed them at high-risk for death; and no limitation was placed on the duration of Covid-19 symptoms before enrollment. Accordingly, the mortality rate in the placebo group for this study was 35.3% at day 29; by day 60, the mortality rate in this group further increased to 45.1%. It is apparent that the mortality rate for hospitalized patients with moderate to severe Covid-19 remains high even with available therapies, such as antiviral agent remdesivir, immunomodulators, or anti-inflammatory agents.^{5,6,8,9,12,33} By targeting microtubule trafficking, sabizabulin has both dual anti-inflammatory and antiviral activity. These data demonstrate that sabizabulin treatment significantly reduced mortality with an acceptable side-effect and safety profile in hospitalized patients with moderate to severe Covid-19 at high risk for ARDS.

Disclosures

This study was funded by Veru, Inc.

Author disclosures and other supplementary materials are available at evidence.nejm.org.

Author Affiliations

- ¹ Veru, Inc., Miami
- ² Honor-Health Research Institute, Scottsdale, AZ
- ³ Memorial Hermann, Memorial City Medical Center, Houston
- ⁴ Methodist Hospital, St. Louis Park, MN
- ⁵ Regions Hospital, St. Paul, MN
- ⁶ Fundação Faculdade Regional de Medicina, São José do Rio Preto, Brazil
- ⁷ Infectologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Centro de Pesquisa Clínica, Porto Alegre, Brazil
- ⁸ University Multiprofile Hospital for Active Treatment, Zagora, Bulgaria
- ⁹ University Multiprofile Hospital for Active Treatment, Sofia, Bulgaria

References

1. Worldometer. Coronavirus cases. 2022 (<https://www.worldometers.info/coronavirus>).
2. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med* 2021;385:1941-1950. DOI: [10.1056/NEJMoa2107934](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934).
3. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med* 2022;386:509-520. DOI: [10.1056/NEJMoa2116044](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044).
4. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:1397-1408. DOI: [10.1056/NEJMoa2118542](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542).
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-1826. DOI: [10.1056/NEJMoa2007764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764).
6. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704. DOI: [10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436).
7. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384:20-30. DOI: [10.1056/NEJMoa2030340](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340).
8. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021;385:406-415. DOI: [10.1056/NEJMoa2101643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101643).
9. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:795-807. DOI: [10.1056/NEJMoa2031994](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994).
10. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2022 (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>).
11. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

12. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2451–2460. DOI: [10.1056/NEJMc2009575](https://doi.org/10.1056/NEJMc2009575).
13. French G, Hulse M, Nguyen D, et al. Impact of hospital strain on excess deaths during the COVID-19 pandemic — United States, July 2020–July 2021. *Am J Transplant* 2022;22:654–657. DOI: [10.1111/ajt.16645](https://doi.org/10.1111/ajt.16645).
14. Chen J, Ahn S, Wang J, et al. Discovery of novel 2-aryl-4-benzoyl-imidazole (ABI-III) analogues targeting tubulin polymerization as antiproliferative agents. *J Med Chem* 2012;55:7285–7289. DOI: [10.1021/jm300564b](https://doi.org/10.1021/jm300564b).
15. Li CM, Lu Y, Chen J, et al. Orally bioavailable tubulin antagonists for paclitaxel-refractory cancer. *Pharm Res* 2012;29:3053–3063. DOI: [10.1007/s11095-012-0814-5](https://doi.org/10.1007/s11095-012-0814-5).
16. Rüdiger AT, Mayrhofer P, Ma-Lauer Y, et al. Tubulins interact with porcine and human S proteins of the genus *Alphacoronavirus* and support successful assembly and release of infectious viral particles. *Virology* 2016;497:185–197. DOI: [10.1016/j.virol.2016.07.022](https://doi.org/10.1016/j.virol.2016.07.022).
17. Fung TS, Liu DX. Human coronavirus: host-pathogen interaction. *Annu Rev Microbiol* 2019;73:529–557. DOI: [10.1146/annurev-micro-020518-115759](https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020518-115759).
18. Naghavi MH, Walsh D. Microtubule regulation and function during virus infection. *J Virol* 2017;91:e00538-17. DOI: [10.1128/JVI.00538-17](https://doi.org/10.1128/JVI.00538-17).
19. Döhner K, Nagel CH, Sodeik B. Viral stop-and-go along microtubules: taking a ride with dynein and kinesins. *Trends Microbiol* 2005;13:320–327. DOI: [10.1016/j.tim.2005.05.010](https://doi.org/10.1016/j.tim.2005.05.010).
20. Eichwald C, Arnoldi F, Laimbacher AS, et al. Rotavirus viroplasm fusion and perinuclear localization are dynamic processes requiring stabilized microtubules. *PLoS One* 2012;7:e47947. DOI: [10.1371/journal.pone.0047947](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047947).
21. Criglar JM, Hu L, Crawford SE, et al. A novel form of rotavirus NSP2 and phosphorylation-dependent NSP2-NPS5 interactions are associated with viroplasm assembly. *J Virol* 2014;88:786–798. DOI: [10.1128/JVI.03022-13](https://doi.org/10.1128/JVI.03022-13).
22. Verwey E, Holzinger D, Weinlage T, et al. Synergistic signaling of TLR and IFN alpha/beta facilitates escape of IL-18 expression from endotoxin tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:526–539. DOI: [10.1164/rccm.201903-0659OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0659OC).
23. Zahid A, Li B, Kombe AJK, Jin T, Tao J. Pharmacological inhibitors of NLRP3 inflammasome. *Front Immunol* 2019;10:2538. DOI: [10.3389/fimmu.2019.02538](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02538).
24. Malik A, Kanneganti TD. Inflammasome activation and assembly at a glance. *J Cell Sci* 2017;130:3955–3963. DOI: [10.1242/jcs.207365](https://doi.org/10.1242/jcs.207365).
25. Bhatia M, Zemans RL, Jeyaseelan S. Role of chemokines in the pathogenesis of acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012;46:566–572. DOI: [10.1165/rcmb.2011-0392TR](https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0392TR).
26. Veru, Inc. VERU-111 suppresses key cytokines responsible for severe acute respiratory distress syndrome in COVID-19. August 4, 2020 (<https://verupharma.com/news/veru-111-suppresses-key-cytokines-responsible-for-severe-acute-respiratory-distress-syndrome-in-covid-19/>).
27. Gordon M, Skolnick A, Barnette KG, et al. Phase II study of oral sabizabulin for the treatment of SARS-CoV-2 in hospitalised patients at high-risk for ARDS. ECCMID. April 23, 2022. (<https://online.eccmid.org/media-4157-phase-ii-study-of-oral-sabizabulin-for-the-treatment-of-sars-cov-2-in-hospitalised-patient/>).
28. Dodd LE, Follmann D, Wang J, et al. Endpoints for randomized controlled clinical trials for COVID-19 treatments. *Clin Trials* 2020;17:472–482. DOI: [10.1177/1740774520939938](https://doi.org/10.1177/1740774520939938).
29. Holm SA. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat* 1979;6:65–70.
30. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate healthcare systems network—United States, March–July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1294–1299.
31. Arribas JR, Bhagani S, Lobo S, et al. Randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with Covid-19. *NEJM Evid* 2021;1(2). DOI: [10.1056/EVIDoa2100044](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100044).
32. Wang Q, Arnst KE, Wang Y, et al. Structure-guided design, synthesis, and biological evaluation of (2-(1*H*-indol-3-yl)-1*H*-imidazol-4-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl) methanone (ABI-231) analogues targeting the colchicine binding site in tubulin. *J Med Chem* 2019;62:6734–6750. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.9b00706](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00706).
33. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2021;174:576–578. DOI: [10.7326/M20-5661](https://doi.org/10.7326/M20-5661).

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
CC: <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 10 BfArM
<10@bfarm.de>
Gesendet am: 15.10.2021 11:30:53
Betreff: Initiativbericht: "Treffen mit Vertreter der Fa. Sharp & Dohme GmbH zu Molnupiravir"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o.g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de

"Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit"



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 15.10.2021

GESCHZ 10-2021-51658

Bericht vom Treffen mit Vertreter der Fa. MSD Sharp & Dohme GmbH zu Molnupiravir

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Am 14. Oktober fand eine Videokonferenz zu Molnupiravir in der ambulanten Behandlung einer COVID-19 Infektion mit Vertretungen des Managements der Fa. MSD Sharp & Dohme GmbH, dem Abteilungsleiter 1 und den Referatsleitungen 111, 112 und 114 des BMG, wissenschaftlichen Assessorinnen des PEI und des BfArM sowie dem Abteilungsleiter 10 des BfArM statt. Hintergrund war die Präsentation weiterer Daten der MOVE-OUT-Studie, die unlängst aufgrund der Empfehlungen des unabhängigen Data Monitoring Committees (DMC) und nach Rücksprache mit der US-FDA wegen vorzeitigen Nachweis einer Überlegenheit von Molnupiravir gegenüber Placebo abgebrochen worden sei.

Das BfArM wurde seitens des BMG gebeten auf der Basis der bisher bekannten und heute zusätzlich präsentierten Daten eine Nutzen-/Risiko-Abschätzung zu Molnupiravir zusätzlich zu den Einschätzungen aus den vorhergehenden Berichten (GeSch.Z. 3.01-2021-49530) zu Molnupiravir abzugeben.

Insgesamt wurden bei dieser Videokonferenz kaum neue klinische Daten seitens der Fa. MSD präsentiert. Neben der Darlegung bereits bekannter zusammenfassender Phase I- und Phase II-Daten, auf deren Diskussion verzichtet wurde, wurden die Daten der Phase III-Studie, die Bestandteil der integrierten Phase II/III-MOVE-OUT Studie waren, diskutiert.

Auch hier wurden lediglich Topline-Daten präsentiert, die zudem immer noch auf dem Stand einer Zwischenauswertung von 50 % der behandelten Patientinnen und Patienten waren, und

damit nicht dem Stand zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs entsprechen, bei dem nach Angaben der Firma ca. 90 % der vorgesehenen 1550 Personen eingeschlossen waren. Einschlusskriterium für die Phase-III-Studie war eine milde bis moderate COVID-19-Erkrankung mit Symptombeginn innerhalb von 5 Tagen oder weniger vor Randomisierung. Alle Teilnehmer durften nicht geimpft sein und mussten ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben. Das Risiko war definiert über das Erfüllen eines der folgenden Risikofaktoren: Alter über 60 Jahre, Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), Diabetes mellitus, aktive Krebserkrankung, schwere Herzerkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und weitere Vorerkrankungen bzw. Zustände mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf. In der Kohorte der 50 %-Zwischenauswertung, die 775 Personen umfasste, wurde der primäre Endpunkt „Hospitalisierung oder Tod“ bei 7,3 % der mit Molnupiravir behandelten und bei 14,1 % der mit Placebo behandelten Personen beobachtet. Der beobachtete Unterschied war mit $p = 0,0012$ statistisch signifikant. Während in der Placebo-Gruppe 8 Personen verstorben seien, wurde für die Verum-Gruppe kein Todesfall berichtet.

Daten zur Sicherheit wurden nur sehr grob zusammenfassend berichtet: Die Rate aller unerwünschten Ereignisse sei in der Placebo-Gruppe mit 40 % tendenziell höher gewesen als in der Verum-Gruppe (35 %), die Rate der arzneimittelbezogenen unerwünschten Ereignisse (Nebenwirkungen) habe in der Verum-Gruppe 12 % und in der Placebo-Gruppe 11 % betragen. Die Rate der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung geführt habe, sei wiederum mit 3,4 % in der Placebo-Gruppe höher als in der Verum-Gruppe gewesen (1,3 %). Bei der Analyse der Verteilung der Risikofaktoren in der 50 %-Population fand sich der höchste Anteil bei Patientinnen und Patienten mit Adipositas (76,5 %), gefolgt von Alter über 60 Jahre (13,7 %), Diabetes mellitus (13,5 %) und schweren Herzerkrankungen (10,1 %).

In der sich anschließenden Diskussion wurden weitere Detailfragen gestellt, die seitens der Vertretungen der Fa. MSD allerdings weitgehend nicht beantwortet werden konnten, mit dem Hinweis, dass Ihnen als deutsche Tochterfirma diese Informationen (derzeit noch) nicht zur Verfügung ständen.

Aus Sicht des BfArM kann die Wirksamkeit von Molnupiravir auf der Basis der hier vorgestellten Daten nicht als sicher belegt angesehen werden, da nur Auswertungen auf der Basis von 50 % der Daten präsentiert wurden. Zwar ist grundsätzlich anzunehmen, dass der Sponsor vor der Entscheidung zum Studienabbruch eine Analyse der Robustheit der Daten auch über den zeitlichen Verlauf vorgenommen hat und es daher wahrscheinlich ist, dass sich die positiven Daten zur Wirksamkeit auch in der mITT-Gesamtpopulation in ähnlicher Form bestätigen dürften, jedoch liegen dem BfArM diese Daten für eine regulatorisch belastbare Aussage derzeit nicht vor. Schwerer wiegt die nur sehr unzureichende Datenlage zur Sicherheit, die derzeit nur äußerst grobe Sicherheitsabschätzungen erlauben, aber keine weitergehenden Daten, z.B. zu

möglichen Organtoxizitäten oder vulnerablen Subpopulationen enthalten. Auch die im Raum stehende Frage einer möglichen Genotoxizität kann seitens des BfArM ohne weitergehende Informationen nicht abgeschätzt werden. Die reine Stellungnahme seitens MSD, dass die durchgeführten in-vivo-Genotoxizitätstests unauffällig gewesen sein, kann ohne detaillierte Informationen nicht nachvollzogen werden.

Die Firma MSD berichtete, dass Molnupiravir konsistente Wirksamkeit bei den Virusvarianten Gamma, Delta und Mu zeigte. Molnupiravir könnte demnach das Potenzial besitzen, Wirksamkeit gegen eine mögliche „Immunescape“ Variante zu haben, gegen welche Impfungen unwirksam sind. Allerdings wurden auch hierzu keine weiteren Belege vorgelegt und es lagen zum Zeitpunkt der Interimanalysen nur für 40 % der Teilnehmer Sequenzierungsdaten vor, so dass die Validität der Aussage nicht überprüft werden kann. Ebenso wurden keine Daten zu einer möglichen Entstehung neuer resistenter Virusvarianten oder dem Ausbleiben derselben vorgelegt. Durch den Wirkmechanismus von Molnupiravir, die Erhöhung viraler Mutationen über einen tolerierten Schwellenwert, wäre die Entstehung neuer resistenter Virusvarianten in Folge der Therapie denkbar.

Zusammenfassend sind die vorliegenden Informationen derzeit nicht ausreichend, um eine positive Nutzen-/Risiko-Bewertung aussprechen zu können. Auf der Basis der untersuchten Population könnte eine solche Bewertung ohnehin nur für nicht geimpfte Personen mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf vorgenommen werden.

Es sei noch angemerkt, dass es schwer abschätzbar ist, in wie weit das Arzneimittel als noch nicht zugelassenes Therapeutikum, für welches derzeit ein genotoxisches und damit mutagenes Potential nicht sicher ausgeschlossen werden kann, in einer Frühphase der Erkrankung, in der in der Regel noch keine schwere Symptomatik vorliegt, bei den Personen, die derzeit eine Impfung aktiv ablehnen, Akzeptanz finden wird. Zusätzlich gilt zu bedenken, dass basierend auf nicht signifikanten klinischen Daten der Phase 2 Studie eine Änderung der Einschlusskriterien bezüglich der Symptombdauer zu Beginn der Phase 3 Studie im Studienprotokoll erfolgt ist. Somit muss der Therapiebeginn innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn erfolgen, da ein späterer Beginn die Erfolgchancen mindern könnte.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 15.10.2021

GESCHZ 10-2021-51658

Bericht vom Treffen mit Vertreter der Fa. MSD Sharp & Dohme GmbH zu Molnupiravir

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Am 14. Oktober fand eine Videokonferenz zu Molnupiravir in der ambulanten Behandlung einer COVID-19 Infektion mit Vertretungen des Managements der Fa. MSD Sharp & Dohme GmbH, dem Abteilungsleiter 1 und den Referatsleitungen 111, 112 und 114 des BMG, wissenschaftlichen Assessorinnen des PEI und des BfArM sowie dem Abteilungsleiter 10 des BfArM statt. Hintergrund war die Präsentation weiterer Daten der MOVE-OUT-Studie, die unlängst aufgrund der Empfehlungen des unabhängigen Data Monitoring Committees (DMC) und nach Rücksprache mit der US-FDA wegen vorzeitigen Nachweis einer Überlegenheit von Molnupiravir gegenüber Placebo abgebrochen worden sei.

Das BfArM wurde seitens des BMG gebeten auf der Basis der bisher bekannten und heute zusätzlich präsentierten Daten eine Nutzen-/Risiko-Abschätzung zu Molnupiravir zusätzlich zu den Einschätzungen aus den vorhergehenden Berichten (GeSch.Z. 3.01-2021-49530) zu Molnupiravir abzugeben.

Insgesamt wurden bei dieser Videokonferenz kaum neue klinische Daten seitens der Fa. MSD präsentiert. Neben der Darlegung bereits bekannter zusammenfassender Phase I- und Phase II-Daten, auf deren Diskussion verzichtet wurde, wurden die Daten der Phase III-Studie, die Bestandteil der integrierten Phase II/III-MOVE-OUT Studie waren, diskutiert.

Auch hier wurden lediglich Topline-Daten präsentiert, die zudem immer noch auf dem Stand einer Zwischenauswertung von 50 % der behandelten Patientinnen und Patienten waren, und

damit nicht dem Stand zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs entsprechen, bei dem nach Angaben der Firma ca. 90 % der vorgesehenen 1550 Personen eingeschlossen waren. Einschlusskriterium für die Phase-III-Studie war eine milde bis moderate COVID-19-Erkrankung mit Symptombeginn innerhalb von 5 Tagen oder weniger vor Randomisierung. Alle Teilnehmer durften nicht geimpft sein und mussten ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben. Das Risiko war definiert über das Erfüllen eines der folgenden Risikofaktoren: Alter über 60 Jahre, Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), Diabetes mellitus, aktive Krebserkrankung, schwere Herzerkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und weitere Vorerkrankungen bzw. Zustände mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf. In der Kohorte der 50 %-Zwischenauswertung, die 775 Personen umfasste, wurde der primäre Endpunkt „Hospitalisierung oder Tod“ bei 7,3 % der mit Molnupiravir behandelten und bei 14,1 % der mit Placebo behandelten Personen beobachtet. Der beobachtete Unterschied war mit $p = 0,0012$ statistisch signifikant. Während in der Placebo-Gruppe 8 Personen verstorben seien, wurde für die Verum-Gruppe kein Todesfall berichtet.

Daten zur Sicherheit wurden nur sehr grob zusammenfassend berichtet: Die Rate aller unerwünschten Ereignisse sei in der Placebo-Gruppe mit 40 % tendenziell höher gewesen als in der Verum-Gruppe (35 %), die Rate der arzneimittelbezogenen unerwünschten Ereignisse (Nebenwirkungen) habe in der Verum-Gruppe 12 % und in der Placebo-Gruppe 11 % betragen. Die Rate der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung geführt habe, sei wiederum mit 3,4 % in der Placebo-Gruppe höher als in der Verum-Gruppe gewesen (1,3 %). Bei der Analyse der Verteilung der Risikofaktoren in der 50 %-Population fand sich der höchste Anteil bei Patientinnen und Patienten mit Adipositas (76,5 %), gefolgt von Alter über 60 Jahre (13,7 %), Diabetes mellitus (13,5 %) und schweren Herzerkrankungen (10,1 %).

In der sich anschließenden Diskussion wurden weitere Detailfragen gestellt, die seitens der Vertretungen der Fa. MSD allerdings weitgehend nicht beantwortet werden konnten, mit dem Hinweis, dass Ihnen als deutsche Tochterfirma diese Informationen (derzeit noch) nicht zur Verfügung ständen.

Aus Sicht des BfArM kann die Wirksamkeit von Molnupiravir auf der Basis der hier vorgestellten Daten nicht als sicher belegt angesehen werden, da nur Auswertungen auf der Basis von 50 % der Daten präsentiert wurden. Zwar ist grundsätzlich anzunehmen, dass der Sponsor vor der Entscheidung zum Studienabbruch eine Analyse der Robustheit der Daten auch über den zeitlichen Verlauf vorgenommen hat und es daher wahrscheinlich ist, dass sich die positiven Daten zur Wirksamkeit auch in der mITT-Gesamtpopulation in ähnlicher Form bestätigen dürften, jedoch liegen dem BfArM diese Daten für eine regulatorisch belastbare Aussage derzeit nicht vor. Schwerer wiegt die nur sehr unzureichende Datenlage zur Sicherheit, die derzeit nur äußerst grobe Sicherheitsabschätzungen erlauben, aber keine weitergehenden Daten, z.B. zu

möglichen Organtoxizitäten oder vulnerablen Subpopulationen enthalten. Auch die im Raum stehende Frage einer möglichen Genotoxizität kann seitens des BfArM ohne weitergehende Informationen nicht abgeschätzt werden. Die reine Stellungnahme seitens MSD, dass die durchgeführten in-vivo-Genotoxizitätstests unauffällig gewesen sein, kann ohne detaillierte Informationen nicht nachvollzogen werden.

Die Firma MSD berichtete, dass Molnupiravir konsistente Wirksamkeit bei den Virusvarianten Gamma, Delta und Mu zeigte. Molnupiravir könnte demnach das Potenzial besitzen, Wirksamkeit gegen eine mögliche „Immunescape“ Variante zu haben, gegen welche Impfungen unwirksam sind. Allerdings wurden auch hierzu keine weiteren Belege vorgelegt und es lagen zum Zeitpunkt der Interimanalysen nur für 40 % der Teilnehmer Sequenzierungsdaten vor, so dass die Validität der Aussage nicht überprüft werden kann. Ebenso wurden keine Daten zu einer möglichen Entstehung neuer resistenter Virusvarianten oder dem Ausbleiben derselben vorgelegt. Durch den Wirkmechanismus von Molnupiravir, die Erhöhung viraler Mutationen über einen tolerierten Schwellenwert, wäre die Entstehung neuer resistenter Virusvarianten in Folge der Therapie denkbar.

Zusammenfassend sind die vorliegenden Informationen derzeit nicht ausreichend, um eine positive Nutzen-/Risiko-Bewertung aussprechen zu können. Auf der Basis der untersuchten Population könnte eine solche Bewertung ohnehin nur für nicht geimpfte Personen mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf vorgenommen werden.

Es sei noch angemerkt, dass es schwer abschätzbar ist, in wie weit das Arzneimittel als noch nicht zugelassenes Therapeutikum, für welches derzeit ein genotoxisches und damit mutagenes Potential nicht sicher ausgeschlossen werden kann, in einer Frühphase der Erkrankung, in der in der Regel noch keine schwere Symptomatik vorliegt, bei den Personen, die derzeit eine Impfung aktiv ablehnen, Akzeptanz finden wird. Zusätzlich gilt zu bedenken, dass basierend auf nicht signifikanten klinischen Daten der Phase 2 Studie eine Änderung der Einschlusskriterien bezüglich der Symptombdauer zu Beginn der Phase 3 Studie im Studienprotokoll erfolgt ist. Somit muss der Therapiebeginn innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn erfolgen, da ein späterer Beginn die Erfolgchancen mindern könnte.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <11@bmg.bund.de>
CC: <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
<32@bfarm.de>; 33 <33@bfarm.de>
Gesendet am: 24.02.2023 15:03:35
Betreff: Initiativbericht: "Update zum Art. 18 Verfahren Sabizabulin)"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Initiativbericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß

Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 24.02.2023

GESCHZ 3.01-2023-7047

Initiativbericht: Update zum Art. 18 Verfahren Sabizabulin)

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Am Freitag, den 10. Februar 2023, diskutierte die Emergency Task Force (ETF) der EMA abschließend das Verfahren nach Artikel 18 Vzu Sabizabulin.

In dieser Sitzung wie auch in den Sitzungen der vergangenen Monate konnte keine „target population“ identifiziert werden, in welcher die Mehrheit der ETF ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis sehen würde.

Im Ergebnis lautete das Votum der ETF, dass einer positiven Empfehlung für Sabizabulin im Art. 18 Verfahren derzeit zu große Unsicherheiten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit entgegenstehen.

Die Firma Veru Inc. wurde nun aufgefordert, die Ergebnisse einer zweiten randomisierten, doppelt verblindeten multizentrischen Phase-III-Studie vorzulegen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Sabizabulin für die Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) sowie die Ergebnisse einer Bioäquivalenzstudie zum Vergleich der mit den polymorphen Form E und den polymorphen Form H von Sabizabulin hergestellten Chargen vorzulegen. Das Art. 18 Verfahren zu Sabizabulin geht damit in den „Clock stop“ bis Veru Inc. die entsprechenden Daten vorgelegt hat.

Veru Inc. hat bereits im Vorfeld angekündigt, dass eine zweite Phase-III-Studie voraussichtlich Anfang des Jahres 2025 beendet wäre und die Einreichung eines Zulassungsantrages für Sabizabulin auf den 31. März 2025 terminiert. Mögliche Interimsanalysen könnten allerdings bereits früher Ergebnisse liefern und den Zeitplan ändern.

Der Firma Veru Inc. und Vertretern der involvierten Firma Granzer Regulatory Consulting & Service wurde von Rapporteur-Team und EMA die Entscheidung der ETF im Rahmen einer Videokonferenz am gleichen Tag erläutert. Im Rahmen dieses Gesprächs wurde der Firma Veru Inc. eine Beratung zum Design der zweiten Phase-III-Studie im Rahmen eines ETF „Rapid Scientific Advice“ angeboten.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 24.02.2023

3.01-2023-7047

Initiativbericht: Update zum Art. 18 Verfahren Sabizabulin)

GESCHZ

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Am Freitag, den 10. Februar 2023, diskutierte die Emergency Task Force (ETF) der EMA abschließend das Verfahren nach Artikel 18 Vzu Sabizabulin.

In dieser Sitzung wie auch in den Sitzungen der vergangenen Monate konnte keine „target population“ identifiziert werden, in welcher die Mehrheit der ETF ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis sehen würde.

Im Ergebnis lautete das Votum der ETF, dass einer positiven Empfehlung für Sabizabulin im Art. 18 Verfahren derzeit zu große Unsicherheiten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit entgegenstehen.

Die Firma Veru Inc. wurde nun aufgefordert, die Ergebnisse einer zweiten randomisierten, doppelt verblindeten multizentrischen Phase-III-Studie vorzulegen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Sabizabulin für die Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) sowie die Ergebnisse einer Bioäquivalenzstudie zum Vergleich der mit den polymorphen Form E und den polymorphen Form H von Sabizabulin hergestellten Chargen vorzulegen. Das Art. 18 Verfahren zu Sabizabulin geht damit in den „Clock stop“ bis Veru Inc. die entsprechenden Daten vorgelegt hat.

Veru Inc. hat bereits im Vorfeld angekündigt, dass eine zweite Phase-III-Studie voraussichtlich Anfang des Jahres 2025 beendet wäre und die Einreichung eines Zulassungsantrages für Sabizabulin auf den 31. März 2025 terminiert. Mögliche Interimsanalysen könnten allerdings bereits früher Ergebnisse liefern und den Zeitplan ändern.

Der Firma Veru Inc. und Vertretern der involvierten Firma Granzer Regulatory Consulting & Service wurde von Rapporteur-Team und EMA die Entscheidung der ETF im Rahmen einer Videokonferenz am gleichen Tag erläutert. Im Rahmen dieses Gesprächs wurde der Firma Veru Inc. eine Beratung zum Design der zweiten Phase-III-Studie im Rahmen eines ETF „Rapid Scientific Advice“ angeboten.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>
CC: 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 18.05.2020 17:41:57
Betreff: Initiativbericht: "Verlängerung der Allgemeinverfügung für Händedesinfektionsmittel"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Initiativbericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß

Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de

Betreff:

Befristung Allgemeinverfügung Händedesinfektionsmittel

Sehr geehrter [REDACTED],

es ist wirklich sehr unglücklich, dass die Händedesinfektionsmittel, die in Deutschland als Arzneimittel zugelassen sind, nicht unter das ECMP Regime der EMA fallen, spielen sie doch gerade eine ganz entscheidende Rolle in der Prävention von Covid-19 Erkrankungen.

Wie letzte Woche am Telefon diskutiert fasse ich Ihnen daher unsere aktuelle Situation in Bezug auf die Allgemeinverfügung für die Händedesinfektionsmittel, insbesondere im Hinblick auf die Befristung, noch einmal zusammen:

Zur Sicherstellung einer kontinuierlichen Versorgung mit Wirkstoff setzen wir aktuell in der Produktion bereits Ethanol eines alternativen Herstellers ein. Die Implementierung eines weiteren Herstellers ist in Vorbereitung. Beide sind GMP zertifiziert und liefern arzneibuch-konformen Ethanol, der mittels Fermentation hergestellt wird. Leider verfügt keiner dieser Lieferanten über ein CEP. Der einzige Wirkstoffhersteller, der ein CEP für Ethanol hält, die Firma Euro-Alkohol GmbH, ist bereits Teil unserer Arzneimitteldossiers.

Mit der Klassifizierung der notwendigen Variation haben wir uns diese Woche noch einmal beschäftigt und schlagen eine Einstufung als B.I.a.1.z, Type IB vor, da die Synthese bei den alternativen Herstellern weitgehend analog zum bereits gemeldeten Verfahren bei Euro-Alkohol GmbH erfolgt. Durch das vergleichbare Verfahren und die Übereinstimmung mit der Arzneibuchmonographie ist keine Auswirkung auf die Qualität des Fertigproduktes zu erwarten.

Trotzdem wird es allein aufgrund des noch benötigten Vorlaufs zur Einreichung und der Verfahrensfristen nicht möglich sein, dass die benötigten Variations bis zum 30.06.2020, also innerhalb der Befristung der Allgemeinverfügung, bereits genehmigt sein werden, so dass die Kontinuität der Versorgung mit Wirkstoff bereits ab Juni wieder gefährdet ist, da aufgrund der technisch bedingten Vorlaufzeiten in der Produktion der Wirkstoffbezug bei den alternativen Herstellern bereits ab Anfang Juni wieder ausgesetzt werden muss, damit ab dem 1. Juli wieder zulassungskonform produziert und freigegeben werden kann.

Eine Verlängerung der Allgemeinverfügung mindestens bis zum Ende des Jahres ist daher unbedingt erforderlich. Über eine kurzfristige Rückmeldung wäre ich Ihnen daher für unsere weitere Planung sehr dankbar und stehe auch gerne für eine zusätzliche Diskussion telefonisch zur Verfügung.

Abschließend noch die Frage zur Ausnahmegenehmigung für octenisept: Haben Sie vom BMG schon Rückmeldung erhalten, wann wir mit der Genehmigung rechnen können?

Ganz herzlichen Dank für Ihre Unterstützung und viele Grüße

[REDACTED]

Betreff:

Befristung Allgemeinverfügung Händedesinfektionsmittel

Sehr geehrter [REDACTED],

es ist wirklich sehr unglücklich, dass die Händedesinfektionsmittel, die in Deutschland als Arzneimittel zugelassen sind, nicht unter das ECMP Regime der EMA fallen, spielen sie doch gerade eine ganz entscheidende Rolle in der Prävention von Covid-19 Erkrankungen.

Wie letzte Woche am Telefon diskutiert fasse ich Ihnen daher unsere aktuelle Situation in Bezug auf die Allgemeinverfügung für die Händedesinfektionsmittel, insbesondere im Hinblick auf die Befristung, noch einmal zusammen:

Zur Sicherstellung einer kontinuierlichen Versorgung mit Wirkstoff setzen wir aktuell in der Produktion bereits Ethanol eines alternativen Herstellers ein. Die Implementierung eines weiteren Herstellers ist in Vorbereitung. Beide sind GMP zertifiziert und liefern arzneibuch-konformen Ethanol, der mittels Fermentation hergestellt wird. Leider verfügt keiner dieser Lieferanten über ein CEP. Der einzige Wirkstoffhersteller, der ein CEP für Ethanol hält, die Firma Euro-Alkohol GmbH, ist bereits Teil unserer Arzneimitteldossiers.

Mit der Klassifizierung der notwendigen Variation haben wir uns diese Woche noch einmal beschäftigt und schlagen eine Einstufung als B.I.a.1.z, Type IB vor, da die Synthese bei den alternativen Herstellern weitgehend analog zum bereits gemeldeten Verfahren bei Euro-Alkohol GmbH erfolgt. Durch das vergleichbare Verfahren und die Übereinstimmung mit der Arzneibuchmonographie ist keine Auswirkung auf die Qualität des Fertigproduktes zu erwarten.

Trotzdem wird es allein aufgrund des noch benötigten Vorlaufs zur Einreichung und der Verfahrensfristen nicht möglich sein, dass die benötigten Variations bis zum 30.06.2020, also innerhalb der Befristung der Allgemeinverfügung, bereits genehmigt sein werden, so dass die Kontinuität der Versorgung mit Wirkstoff bereits ab Juni wieder gefährdet ist, da aufgrund der technisch bedingten Vorlaufzeiten in der Produktion der Wirkstoffbezug bei den alternativen Herstellern bereits ab Anfang Juni wieder ausgesetzt werden muss, damit ab dem 1. Juli wieder zulassungskonform produziert und freigegeben werden kann.

Eine Verlängerung der Allgemeinverfügung mindestens bis zum Ende des Jahres ist daher unbedingt erforderlich. Über eine kurzfristige Rückmeldung wäre ich Ihnen daher für unsere weitere Planung sehr dankbar und stehe auch gerne für eine zusätzliche Diskussion telefonisch zur Verfügung.

Abschließend noch die Frage zur Ausnahmegenehmigung für octenisept: Haben Sie vom BMG schon Rückmeldung erhalten, wann wir mit der Genehmigung rechnen können?

Ganz herzlichen Dank für Ihre Unterstützung und viele Grüße

[REDACTED]



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 18.05.2020

GESCHZ 3.01-2020-71271

Initiativbericht Verlängerung der Allgemeinverfügung für Händedesinfektionsmittel

Anlage: - 1-

Berichtersteller/in: [REDACTED]
[REDACTED]

Schreiben von der Schülke & Mayr GmbH vom 08.05.2020 zum Thema "Befristung Allgemeinverfügung Händedesinfektionsmittel"

Das BfArM berichtet hier von einem Schreiben von der Schülke & Mayr GmbH vom 08.05.2020 (s. Anlage) zum Thema "Befristung Allgemeinverfügung Händedesinfektionsmittel".

Hintergrund:

Am 20.03.2020 gab das BfArM in Abstimmung mit dem BMG per Allgemeinverfügung bekannt, bestimmte Abweichungen vom Inhalt der Zulassung für alkoholhaltige Arzneimittel zu gestatten, die ausschließlich zur Händedesinfektion zugelassen sind. Diese Maßnahme ist bis zum 30.06.2020 befristet und dient der Sicherstellung der Versorgung mit diesen Arzneimitteln, deren viruzide Wirkung und Unbedenklichkeit weiterhin gewährleistet sind.

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Presse/Corona/Allgemeinverfuegung_Haendedesinfektion.pdf?__blob=publicationFile&v=2

In Ihrem Schreiben vom 08.05.2020 stellt die Firma Schülke & Mayr GmbH dar, dass es aufgrund des noch benötigten Vorlaufs zur Einreichung und der Verfahrensfristen nicht möglich sei, die benötigten „Variations“ bis zum 30.06.2020 einzureichen. Die Firma Schülke & Mayr GmbH sieht daher eine Verlängerung der Allgemeinverfügung mindestens bis zum Ende des Jahres als unbedingt erforderlich an.

Die fachliche Einschätzung des BfArM lautet, dass es plausibel erscheint, dass es länger als bis zum 30.6.2020 dauern könnte, bis die eingereichte und genehmigte „Variation“ vorliegt. Die Notwendigkeit einer Verlängerung bis Ende 2020 ist allerdings nicht erkennbar. Das BfArM sieht nach derzeitigen Kenntnisstand eine Verlängerung der Allgemeinverfügung bis zum 30.09.2020 als ausreichend an.

Das BMG wird gebeten, einer Verlängerung der Allgemeinverfügung bis zum 30.09.2020 zuzustimmen.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 18.05.2020

GESCHZ 3.01-2020-71271

Initiativbericht Verlängerung der Allgemeinverfügung für Händedesinfektionsmittel

Anlage: - 1-

Berichtersteller/in: [REDACTED]
[REDACTED]

Schreiben von der Schülke & Mayr GmbH vom 08.05.2020 zum Thema "Befristung Allgemeinverfügung Händedesinfektionsmittel"

Das BfArM berichtet hier von einem Schreiben von der Schülke & Mayr GmbH vom 08.05.2020 (s. Anlage) zum Thema "Befristung Allgemeinverfügung Händedesinfektionsmittel".

Hintergrund:

Am 20.03.2020 gab das BfArM in Abstimmung mit dem BMG per Allgemeinverfügung bekannt, bestimmte Abweichungen vom Inhalt der Zulassung für alkoholhaltige Arzneimittel zu gestatten, die ausschließlich zur Händedesinfektion zugelassen sind. Diese Maßnahme ist bis zum 30.06.2020 befristet und dient der Sicherstellung der Versorgung mit diesen Arzneimitteln, deren viruzide Wirkung und Unbedenklichkeit weiterhin gewährleistet sind.

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Service/Presse/Corona/Allgemeinverfuegung_Haendedesinfektion.pdf?__blob=publicationFile&v=2

In Ihrem Schreiben vom 08.05.2020 stellt die Firma Schülke & Mayr GmbH dar, dass es aufgrund des noch benötigten Vorlaufs zur Einreichung und der Verfahrensfristen nicht möglich sei, die benötigten „Variations“ bis zum 30.06.2020 einzureichen. Die Firma Schülke & Mayr GmbH sieht daher eine Verlängerung der Allgemeinverfügung mindestens bis zum Ende des Jahres als unbedingt erforderlich an.

Die fachliche Einschätzung des BfArM lautet, dass es plausibel erscheint, dass es länger als bis zum 30.6.2020 dauern könnte, bis die eingereichte und genehmigte „Variation“ vorliegt. Die Notwendigkeit einer Verlängerung bis Ende 2020 ist allerdings nicht erkennbar. Das BfArM sieht nach derzeitigen Kenntnisstand eine Verlängerung der Allgemeinverfügung bis zum 30.09.2020 als ausreichend an.

Das BMG wird gebeten, einer Verlängerung der Allgemeinverfügung bis zum 30.09.2020 zuzustimmen.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: [REDACTED]@bfarm.de>
An: [REDACTED]@bfarm.de>
Gesendet am: 15.11.2024 15:33:26
Betreff: WG: Bericht: Anfrage der HERA zu einer gemeinsamen Beschaffung von Paxlovid®

Fyi

Der letzte Satz ist in seiner Ironie kaum zu toppen. Ich bin echt froh, dass wir das ZEPAI haben...

Von: [REDACTED]@bfarm.de>
Gesendet: Freitag, 15. November 2024 13:24
An: [REDACTED]@bfarm.de>
Cc: [REDACTED]@bfarm.de>
Betreff: WG: Bericht: Anfrage der HERA zu einer gemeinsamen Beschaffung von Paxlovid®

Lieber [REDACTED],

für den Fall, dass noch nicht bekannt, anbei z. Kts.

Viele Grüße & ein schönes WE

[REDACTED]

13
Tel: - 5660
Raum E2.E1.02

Von: ZEPAI | Regulatory Coordination <recoord@zepai.de>
Gesendet: Donnerstag, 14. November 2024 17:26
An: [REDACTED]@bfarm.de>
Betreff: Bericht: Anfrage der HERA zu einer gemeinsamen Beschaffung von Paxlovid®

Sehr geehrte [REDACTED],

vielen Dank für die Zuarbeit zu o.g. Bericht. Wir senden Ihnen unseren finalen Bericht der dem BMG vorgelegt wurde zur Kenntnis.

Mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]

Im Auftrag

[REDACTED]

Wissenschaftlicher Mitarbeiter | Produktion – Regulatorische Koordination
Scientific Officer | Production – Regulatory Coordination

ZEPAI
Zentrum für Pandemie-Impfstoffe und -Therapeutika
Center for Pandemic Vaccines and Therapeutics

Paul-Ehrlich-Institut

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Federal Institute for Vaccines and Biomedicines
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen

Phone [REDACTED]

E-Mail [REDACTED]

www.zepai.de

Das Paul-Ehrlich-Institut ist eine Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.
The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health.



Paul-Ehrlich-Institut



Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

BMG 117

ZEPAI

Komm. Leitung / Acting Director

Telefon / Phone

E-Mail

07.11.2024

per E-Mail an:

@bmg.bund.de; @bmg.bund.de;
117@bmg.bund.de

Berichterstatter:

Anlagen: 2

Betreff

Anfrage der HERA zu einer gemeinsamen Beschaffung von Paxlovid®

Am 29.10.24 erfolgte durch die EU KOM/HERA eine Anfrage zur unverbindlichen Interessensbekundung an die Mitgliedsstaaten (MS) an einem neuen EU Beschaffungsverfahren (Joint Procurement Agreement, JPA) für das Arzneimittel Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) da der aktuell laufende Rahmenvertrag mit Pfizer am 23. November 2024 auslaufen wird.

Hintergrund zur Beschaffung von Paxlovid® in EU/DEU

Koordiniert durch die HERA haben 12 EU-Mitgliedstaaten im November 2022 einen gemeinsamen Beschaffungvertrag (JPA) für bis zu ca. 3,5 Mio. Packungen Paxlovid®



abgeschlossen¹.

Dieser Vertrag läuft nun nach 2 Jahren Vertragslaufzeit aus. Deutschland hatte sich an diesem Vertrag nicht beteiligt. Indes hat der Bund im Vorfeld zu Beginn 2022 bereits ca. 1 Mio Therapieeinheiten (1 TE = 1 Packung à 30 Tabletten) Paxlovid® direkt über den Hersteller Pfizer beschafft. Die durch den Bund erworbenen Mengen wurden zu dieser Zeit von Pfizer direkt an Pharmagroßhändler verteilt. (Anlage 1).

Auf Anfrage von ZEPAI erfolgt eine Zusammenfassung des aktuellen wissenschaftlichen Sachstandes zu dem Präparat Paxlovid durch das zuständige *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* (BfArM). Den originalen Bericht des BfArM finden Sie angefügt (Anlage 2).

Aktueller wissenschaftlicher Sachstand zur Arzneimittelzulassung Paxlovid®

Paxlovid besteht aus den zwei Wirkstoffen Nirmatrelvir und Ritonavir und erlangte in der EU eine vorläufige Zulassung am 28. Januar 2022 und schließlich eine vollständige Zulassung am 24. Februar 2023 für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Zudem sollte die Gabe binnen der ersten 5 Tage nach Auftreten der Symptome erfolgen.²

Als Wirkmechanismus ist eine Inhibition der SARS-CoV-2-Hauptprotease (M^{pro}) durch den Wirkstoff Nirmatrelvir beschrieben, wodurch die Virusreplikation verhindert wird. Der zweite Wirkstoff Ritonavir hemmt den Abbau von Nirmatrelvir und sorgt somit für ausreichend hohe Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir. Die gleichzeitige Einnahme von Ritonavir ist eine der Limitierungen für den Einsatz von Paxlovid, da Ritonavir nicht nur die Plasmakonzentration von Nirmatrelvir erhöht, sondern auch die Level einer langen Liste von Wirkstoffen. Insbesondere in der Zielpopulation von oftmals älteren Patienten ist eine Co-Medikation mit Wirkstoffen, die von Ritonavir beeinflusst werden, potentiell präsent, wodurch der Einsatz von Paxlovid hier kontraindiziert oder nur unter besonderen Umständen möglich ist. Aktuell ist Paxlovid die einzige zugelassene orale Therapie für die Behandlung von COVID-19.

Die zur Zulassung von Paxlovid führenden Daten wurden u.a. in der EPIC-HR-Studie erlangt.³ Hier wurde gezeigt, dass Paxlovid eine COVID-19-bedingte Hospitalisierung und die Mortalität

¹ https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_22_6491 (Stand: 06.11.24)

² EPAR Paxlovid; Stand Februar 2023

³ Hammond et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med 2022;386:1397-408

von Teilnehmern mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant senken konnte.

Ein Vorteil der Behandlung mit Paxlovid in anderen Populationen konnte bisher nicht gezeigt werden. So konnte eine nachfolgende Studie, welche im April 2024 veröffentlicht wurde, keinen Nutzen einer Paxlovid-Behandlung bei Patienten feststellen, die ein nur geringes bis moderates Risiko besitzen schwer zu erkranken.⁴ Paxlovid wurde auch dahingehend überprüft, ob eine Behandlung nach einem Kontakt mit einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person post-expositionsprophylaktisch eingesetzt werden kann. Allerdings zeigte eine Studie⁴, dass eine Paxlovid-Behandlung über 5 oder 10 Tage nicht zu einer signifikanten Reduktion des Risikos einer symptomatischen SARS-Cov-2-Infektion führte.

Wirksamkeit gegenüber zirkulierender Varianten von SARS-CoV-2

Seit der Zulassung von Paxlovid hat sich die Virusvarianten-Landschaft erheblich verändert, aktuell ist die Omicron-Virusvariante vorherrschend. In der wissenschaftlichen Literatur beschriebene Daten⁵ zeigen, dass Paxlovid auch gegen diese Virusvariante bzw. deren Subvarianten effektiv und sicher wirkt.

Wirksamkeit im Kontext der Behandlung von Long-COVID

Das BfArM erläutert in seinem Bericht die derzeitige Studienlage betreffend die Prävention von Long-COVID während einer Infektion mit COVID-19 und die Behandlung von Patient:innen, die bereits an Long-COVID erkrankt sind.

Es wird konstatiert, dass die Datenlage bezüglich der Effektivität einer Prophylaxe von Long-COVID durch eine Behandlung mit Paxlovid während der Infektionsphase unklar ist. Die Ergebnisse divergieren und zeigen kein eindeutiges Bild. Bezüglich einer Therapie einer manifesten Long-COVID-Erkrankung sind keine aussagekräftigen Studienergebnisse bekannt, die auf einen Therapieerfolg hinweisen würden.

ZEPAl: Möglicher Einsatz im Kontext anderer Infektionssituationen

Die Familie der Coronaviren (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 und MERS) werden weiterhin auch von der WHO in ihrem 2024 aktualisierten *Pathogen Priorization Report* unter den Erregern gelistet, die ein hohes Potential für einen gesundheitliche Notlage internationaler Tragweite

⁴ Hammond et al, Oral Nirmatrelvir-Ritonavir as Postexposure Prophylaxis for Covid-19, New England Journal of Medicine, 391, 3, (224-234), (2024)

⁵ SmPC Paxlovid; Stand der Information: September 2024

(PHEIC) darstellen.⁶ Außerdem gehören sie zu den Pathogen-Kandidaten mit einem hohen Potential für Auslösung pandemischer Infektionsgeschehen.⁷

In labor-experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit sich nicht nur auf SARS-CoV-2 beschränkt, sondern das Potential besteht auch alle anderen Coronaviren, welche den Menschen infizieren können, zu inhibieren.^{8,9} Auf Grund der fehlenden Infektionslage mit potentiell pandemischen Coronaviren fehlen allerdings klinische Wirksamkeitsstudien in Patienten, um ein Pan-Coronavirus Therapeutikum zu bestätigen.

ZEPAI: Aktuelle Verfügbarkeit und Entwicklung der Abgabezahlen von Paxlovid®:

Wie bereits zuvor von ZEPAI berichtet, sind derzeit in Summe 363.934 Packungen = Therapieeinheiten Paxlovid noch im Großhandel vorrätig. Diese lagern in Quarantäne, da sie allesamt spätestens seit Februar 2024 verfallen sind.

Zu Beginn des Jahres 2024 ging die Versorgung mit Paxlovid, mit dem Originalpräparat von Pfizer sowie einem Importpräparat von Kohlpharma, von Beständen des Bundes in die Regelversorgung über (Abb. 1). Dass weiterhin „ZEPAI-Ware“ in den IQVIA-Daten sichtbar ist, begründen wir mit (abnehmenden) Fehlern bei der Taxierung in der Apotheke.

Im Einklang mit der Auswertung des BfArM sehen wir zwar in den letzten Monaten einen leichten Anstieg der Abgabezahlen von Paxlovid, der jedoch – auch im saisonalen Vergleich - deutlich hinter länger zurückliegenden Hochphasen zurückbleibt (Abb.2).

BfArM gab darüber hinaus Auskunft, dass gegenwärtig und historisch keine Arzneimittel-Lieferengpässe für Paxlovid bestanden haben.

Des Weiteren deuten die Abgabezahlen von Paxlovid – auch bedingt durch dessen enges Indikationsgebiet- auf keine hohen Anwendungszahlen während der pandemischen Infektionslage mit SARS-CoV-2 hin. So wurden während der Wintermonate 2022/23 (September - März) lediglich ca. 260.000 Packungen Paxlovid in DE eingesetzt.

⁶ <https://www.who.int/publications/m/item/pathogens-prioritization-a-scientific-framework-for-epidemic-and-pandemic-research-preparedness>

⁷ Salmanton-García J et al. VACCCELERATE Consortium. Predicting the next pandemic: VACCCELERATE ranking of the WorldHealth Organization's Blueprint forAction toPreventEpidemics. Travel Med Infect Dis. 2024 Jan-Feb;57:102676.

⁸ Owens et al., An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19, Science 374, 1586–1593 (2021)

⁹ Krismer, L., Schöppe, H., Rauch, S. et al. Study of key residues in MERS-CoV and SARS-CoV-2 main proteases for resistance against clinically applied inhibitors nirmatrelvir and ensitrelvir. npj Viruses 2, 23 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s44298-024-00028-2>

Wenn Paxlovid in Zukunft in möglichen epidemischen oder pandemischen Infektionslagen mit Coronaviren für die o.g. Indikationsgruppe benötigt und eingesetzt werden würde, könnte voraussichtlich, abhängig vom Bedarf, eine funktionierende Regelversorgung einen signifikanten Beitrag der Versorgung der in Frage kommenden Bevölkerungsgruppen übernehmen.

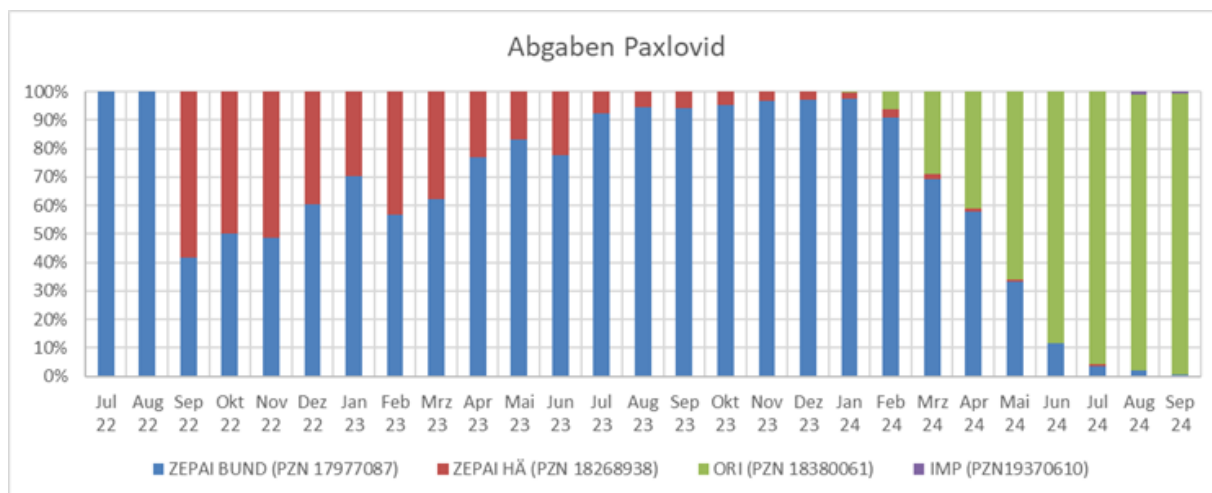


Abb. 1: Abgabe nach PZN in % der Gesamtmenge

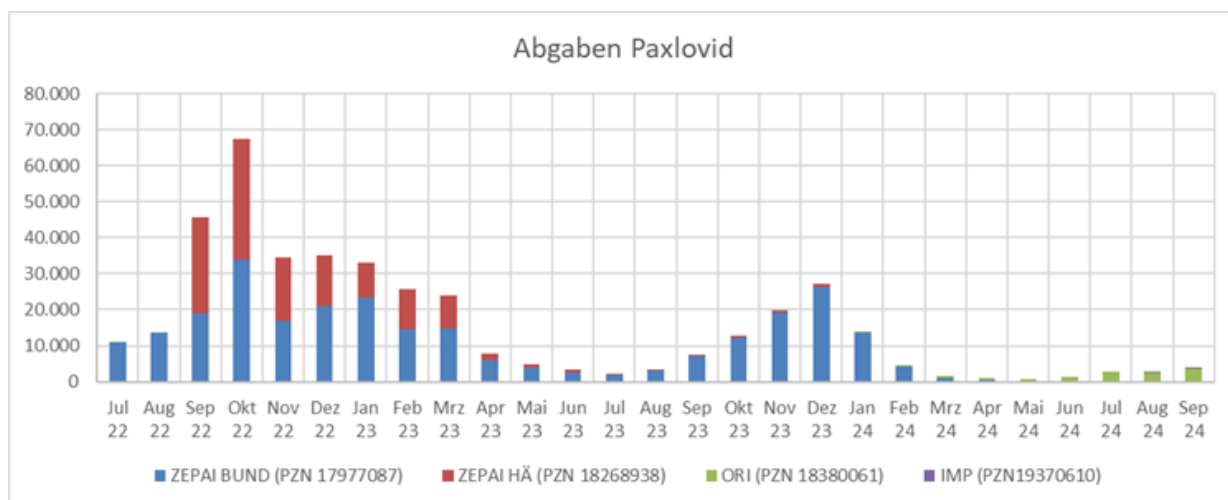


Abb. 2: Absolute Abgabezahlen von Paxlovid in DE in Therapieeinheiten (TE)

Bewertungen und Empfehlungen:

Die tendenziell geringen Abgabemengen während der COVID-19 Pandemie, die aktuell ausreichende Versorgung bei fehlenden Lieferengpässen über die pharmazeutische Regelversorgung, sowie die spezifischen Charakteristika der Wirkstoffkombination

© 2006 The Authors

Die insgesamt an die Großhändler gelieferten Mengen Paxlovid und die Gesamtabgaben der jeweiligen Großhändler

Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir)				
Großhändler / Niederlassung			Anzahl erhalten	Anzahl ausgeliefert an Apotheken
			insgesamt	insgesamt
GH1	Alliance Healthcare	Frankfurt (Main)	137944	78508
GH2	GEHE	Weiterstadt	137913	76713
GH3	C. Krieger & Co.	Koblenz	8542	5843
GH4	Hageda-Stumpf	München	10340	8348
GH5	Max Jenne	Lübeck	10920	6040
GH6	NOWEDA	Schwerte	223541	128924
GH7	Otto Geilenkirchen	Mönchengladbach	8648	4803
GH8	PHOENIX	Hanau	266899	131592
GH9	Richard KEHR	Braunschweig	17589	9453
GH10	Sanacorp	Neuenstein	165102	120815
GH11	AEP GmbH	Alzenau	12562	8862
			1.000.000	579.901



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)
Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
ZEPAI I Regulatory Coordination
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 04.11.2024

GESCHZ 13-2024-42470

Bitte um Zuarbeit für HERA Anfrage

Ihre Zeichen und Nachricht vom: ZEPEI PEI vom 30.10.2024

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wie erbeten, äußern wir uns zu erfragten Beiträgen wie folgt.

I.) **Aktueller wissenschaftlicher Sachstand zur Arzneimittelzulassung Paxlovid**

Paxlovid besteht aus den zwei Wirkstoffen Nirmatrelvir und Ritonavir und erlangte in der EU eine vorläufige Zulassung am 28. Januar 2022 und schließlich eine vollständige Zulassung am 24. Februar 2023 für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (1).

Als Wirkmechanismus ist eine Inhibition der SARS-CoV-2-Hauptprotease (M^{pro}) durch den Wirkstoff Nirmatrelvir beschrieben, wodurch die Virusreplikation verhindert wird. Der zweite Wirkstoff Ritonavir hemmt den Abbau von Nirmatrelvir und sorgt somit für ausreichend hohe Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir. Die gleichzeitige Einnahme von Ritonavir ist eine der Limitierungen für den Einsatz von Paxlovid, da Ritonavir nicht nur die Plasmakonzentration von Nirmatrelvir erhöht, sondern auch die Level einer langen Liste von Wirkstoffen. Insbesondere in der Zielpopulation von oftmals älteren Patienten ist eine Co-Medikation mit Wirkstoffen die von Ritonavir beeinflusst werden potentiell präsent, wodurch der Einsatz von Paxlovid hier kontraindiziert oder nur unter besonderen Umständen möglich ist. Aktuell ist Paxlovid die einzige zugelassene orale Therapie für die Behandlung von COVID-19.

Die zur Zulassung von Paxlovid führenden Daten wurden u.a. in der EPIC-HR-Studie (2) erlangt. Hier wurde gezeigt, dass Paxlovid eine COVID-19-bedingte Hospitalisierung und die Mortalität von Teilnehmern mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant senken konnte.

Ein Vorteil der Behandlung mit Paxlovid in anderen Populationen konnte bisher nicht gezeigt werden. So konnte eine nachfolgende Studie, welche im April 2024 veröffentlicht wurde, keinen Nutzen einer Paxlovid-Behandlung bei Patienten feststellen, die ein nur geringes bis moderates Risiko besitzen schwer zu erkranken (3). Paxlovid wurde auch dahingehend überprüft, ob eine Behandlung nach einem Kontakt mit einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person post-expositionsprophylaktisch eingesetzt werden kann. Allerdings zeigte eine Studie (3), dass eine Paxlovid-Behandlung über 5 oder 10 Tage nicht zu einer signifikanten Reduktion des Risikos einer symptomatischen SARS-Cov-2-Infektion führte.

Seit der Zulassung von Paxlovid hat sich die Virusvarianten-Landschaft erheblich verändert, aktuell ist die Omicron-Virusvariante vorherrschend. In der wissenschaftlichen Literatur beschriebene Daten (4) zeigen, dass Paxlovid auch gegen diese Virusvariante bzw. deren Subvarianten effektiv und sicher wirkt.

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es zurzeit widersprüchliche Daten, inwiefern eine Behandlung mit Paxlovid während der SARS-CoV-2-Infektion vor Long-COVID schützen kann (5, 6). Entsprechend der Definition der WHO beschreibt Long-COVID *das Fortbestehen oder die Entwicklung neuer Symptome drei Monate nach der ersten SARS-CoV-2-Infektion, wobei diese Symptome mindestens zwei Monate lang anhalten, ohne dass eine andere Erklärung vorliegt* (7). Eine großangelegte Initiative in den USA mit Namen RECOVER (Researching COVID to Enhance Recovery) des US National Institutes of Health (NIH) berichtet, dass in einer retrospektiven Studie eine Studienpopulation von ca. 165.000 Patienten mit Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf, die während ihrer Infektion mit Paxlovid behandelt wurden, eine im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit keiner Behandlung ein um ca. 12% reduziertes Risiko hat Long-COVID zu entwickeln (8, 9). Für eine Patientenpopulation mit Patienten die nur ein geringes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besitzen, konnte allerdings keine Risikoreduktion festgestellt werden. Hierbei ist festzuhalten, dass die Definition von Long-COVID nicht einheitlich ist und in verschiedenen Studien voneinander abweicht, wodurch die Ergebnisse beeinflusst werden können und nur schwer zu vergleichen sind.

Für Patienten mit bereits bestehendem Long-COVID ist zurzeit nicht klar, inwiefern eine Behandlung der Long-COVID Symptome mit Paxlovid erfolgreich sein kann. Es gibt vereinzelt Fallstudien die berichten, dass Patienten mit bestehender Long-COVID nach einer Behandlung mit Paxlovid über 5 Tage keine oder signifikant weniger Symptome haben (10). Eine zu dieser Thematik durchgeführte Studie an 155 Patienten konnte allerdings keinen Hinweis aufzeigen, dass eine Paxlovid-Behandlung Long-COVID Symptome signifikant verbessern kann (11). Eine

andere Publikation aus dem Oktober 2023 (13) beschreibt Daten des Veterans Health Administration aus den USA, in denen das Auftreten von Long-COVID nach einer Behandlung mit Paxlovid im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Behandlung beschrieben wird. Die Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von Long-COVID Symptomen zwischen beiden Gruppen.

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Datenlage bezüglich der Effektivität einer Prophylaxe von Long-COVID durch eine Behandlung mit Paxlovid während der Infektionsphase unklar ist. Die Ergebnisse divergieren und zeigen kein eindeutiges Bild. Bezüglich einer Therapie einer manifesten Long-COVID-Erkrankung sind keine aussagekräftigen Studienergebnisse bekannt, die auf einen Therapieerfolg hinweisen würden.

1. EPAR Paxlovid; Stand Februar 2023
2. Hammond et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:1397-408
3. Hammond et al, Oral Nirmatrelvir-Ritonavir as Postexposure Prophylaxis for Covid-19, *New England Journal of Medicine*, 391, 3, (224-234), (2024)
4. SmPC Paxlovid; Stand der Information: September 2024
5. Fung KW, Baye F, Baik SH, McDonald CJ. Nirmatrelvir and Molnupiravir and Post-COVID-19 Condition in Older Patients. *JAMA Intern Med*. Published online October 23, 2023
6. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post-COVID-19 Condition. *JAMA Intern Med*. 2023;183(6):554–564.
7. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
8. <https://recovercovid.org/>
9. Wang et al. Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir in Protecting Long COVID/ for Outpatient Adult Patients – A Large-Scale Observational Cohort Study from the RECOVER Initiative, 20 June 2024, PREPRINT (Version 1)
10. Geng et al. The Use of Nirmatrelvir-ritonavir in a Case of Breakthrough Long COVID. *ExplorRes Hypothesis Med*. 2023;8(4):394-396.
11. Geng et al. Nirmatrelvir-Ritonavir and Symptoms in Adults With Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: The STOP-PASC Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2024;184(9):1024–1034 Ioannou et al. Effectiveness of Nirmatrelvir-Ritonavir Against the Development of Post-COVID-19 Conditions Among U.S. Veterans: A Target Trial Emulation. *Ann Intern Med*. 2023 Nov;176(11):1486-1497.

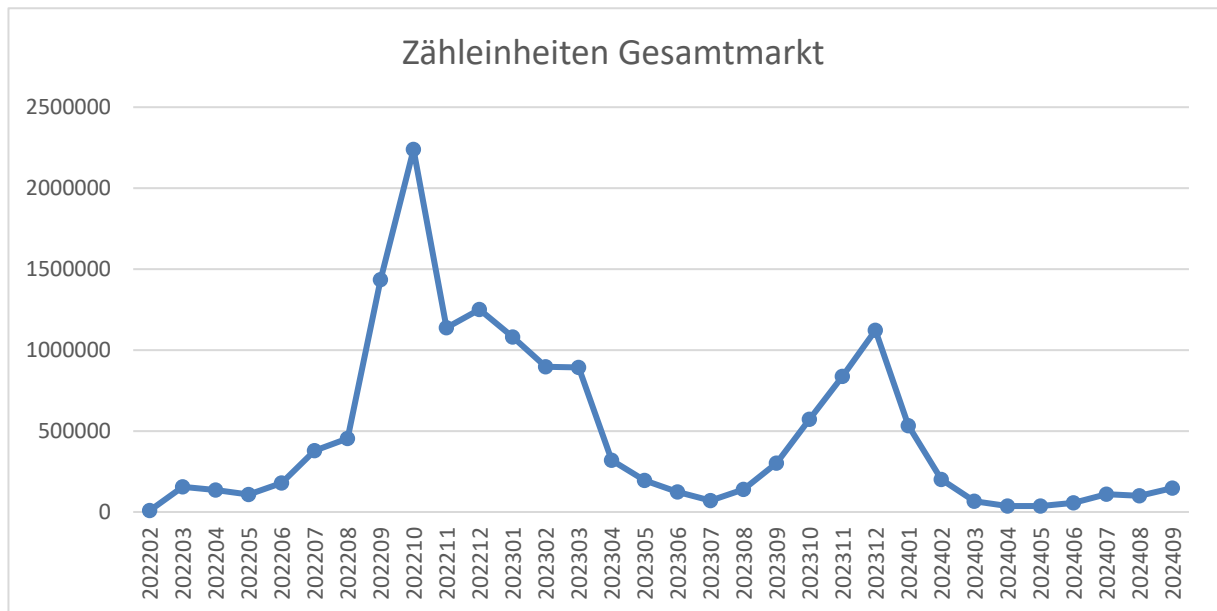


Abbildung 1: Marktentwicklung des Arzneimittels Paxlovid in Zähleinheiten pro Monat. (Quelle: IQVIA)

II.) Information zu aktuellen, künftigen oder historischen Lieferengpasssituationen

Uns liegen keine Informationen zu aktuellen, künftigen oder historischen Lieferengpasssituationen von Paxlovid in Deutschland vor. Die dem BfArM vorliegenden Marktdaten (Stand: 09/2024) zeigen, dass das in Rede stehende Arzneimittel vor allem während der Infektionssaison 2022/2023 und 2023/2024 nachgefragt wurde. In der beginnenden aktuellen Infektionssaison ist die Nachfrage im Vergleich zu den beiden vorhergehenden Saisons niedriger.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: [REDACTED]@bfarm.de>
An: [REDACTED]@bfarm.de>; [REDACTED]@bfarm.de>
CC: AB32N <AB32N@bfarm.de>
Gesendet am: 09.03.2021 09:04:42
Betreff: WG: Bericht: "Cystus bei COVID-19: Petition 2-19-15-2120-041933 Frau Bettina Heidarian"

zK

Von: Knöss, Werner <Werner.Knoess@bfarm.de> **Im Auftrag von** 4 BfArM
Gesendet: Dienstag, 9. März 2021 08:33
An: [REDACTED]@bfarm.de>; [REDACTED]@bfarm.de>
Betreff: WG: Bericht: "Cystus bei COVID-19: Petition 2-19-15-2120-041933 Frau Bettina Heidarian"

Lieber [REDACTED], lieber [REDACTED]

anbei der Cistus-Bericht zur Information.

Ich wünsche einen guten Arbeitstag – und Gesundheit

VG Werner Knöss

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
Gesendet: Montag, 8. März 2021 19:03
An: 114@bmg.bund.de
Cc: 11 BMG <11@bmg.bund.de>; 1@bmg.bund.de; 4 BfArM <4@bfarm.de>; 42 <42@bfarm.de>
Betreff: Bericht: "Cystus bei COVID-19: Petition 2-19-15-2120-041933 Frau Bettina Heidarian"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß

Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de

Retrolektive Therapiebeobachtung im Rahmen der Pandemie mit Covid-19

Martin Adler

Siegen

Erkrankungen mit Coronaviren – speziell Infektionen im Rahmen der aktuellen Covid-19-Pandemie – nehmen momentan den größten Teil der ärztlichen Arbeit im niedergelassenen Bereich von Innerer Medizin und Allgemeinmedizin in Anspruch. Dabei herrscht ein therapeutisches Dilemma, welche Strategien in der Vorbeugung und Behandlung erfolgreich sind.

Ungeachtet dessen werden Therapien zur Prophylaxe, aber auch zur Behandlung von Infektionen mittels Strategien aus der Phytotherapie in der allgemeinen Hektik kaum beachtet. Protektive, aber immer noch experimentelle Strategien legen nahe, dass eine Blockade spezifischer viraler Adhäsionsfaktoren durch Naturstoffe die virale Eintrittspforte verändern kann. Damit ließe sich sowohl das Andockverhalten der Viruspartikel als auch die Disposition zur Erkrankung deutlich verändern.

Aus dem Bereich der Naturstoffe kennen wir verschiedene Pflanzen, die eine große Menge an Gerbstoffen (syn. Tannine) enthalten (Literatur s. u.). Diese sekundären Pflanzeninhaltsstoffe beinhalten sogenannte Proanthocyanidine, hydrolysierbare Gerbstoffe und Lamiaceengerbstoffe. Insbesondere Proanthocyanidine (Grüntee, Sauerampferkraut, Zistrosenkraut u. a.) kommen im Arzneipflanzenbereich häufig vor und können der Prophylaxe und ggf. der Therapie dienen, sodass die Anwendung hochkonzentrierter Gerbstoffextrakte in der Lokaltherapie das Andockverhalten von Viren deutlich hemmen kann.

Mit diesem Wissen haben wir in einer Hausarztpraxis 125 Patienten (m = 68, w = 57, Durchschnittsalter 54,6 Jahre; Erkrankungen: Hypertonie, Arthrose, Diabetes mellitus Typ 2 u. a.) seit Februar 2020 über die Dauer von mindestens 6 Wochen behandelt (Cystus 052® Bio Halspastillen 3 × 2, Nisita® Nasensalbe 2 × tgl.). Patientinnen und Patienten wurden regelmäßig klinisch und laborchemisch kontrolliert. Dieses Kollektiv konnte in eine Prophylaxegruppe (n = 81) von weniger und in eine Gruppe von hoch gefährdeten (n = 44) (ärztliches Personal, Pflegedienst, Feuerwehrangehörige, Rettungsdienst etc.) Patienten unterteilt werden. Neben regelmäßiger

Temperaturmessung durch die Patienten selbst, aber auch mittels Laborparameter (Blutbild, CRP, Procalcitonin u. a.) wurde regelmäßig der Infektionsmodus (stattgefundene Infektion ja – nein) überprüft.

PRÄPARATE

Cystus 052® Bio Halspastillen: Traubenzucker, Bananenpulver, Tee-Extrakt aus *Cistus x incanus* L. Pandalis getrocknet (Zistrosen-Spezialextrakt Cystus 052®), Rote Rübe-Pulver, Hagebuttenkernöl. Die Tagesdosis von 6 Halspastillen enthält durchschnittlich 123 mg Gesamtpolyphenole

Nisita® Nasensalbe: Natriumchlorid, Natriumhydrogencarbonat, Wollwachsalkohole, Citronenöl, weißes Vaseline, mittelkettige Triglyceride, dickflüssiges Paraffin, Cetylstearylalkohol

Ergebnisse

Sowohl die weniger gefährdete Gruppe (Alter zwischen 40. und 70. Lebensjahr) als auch die Risikogruppe zeigten während der Prophylaxe mit Cystus 052 Halspastillen (3 × 2) und Nisita Nasensalbe 2 × tgl. keine Infektion nach o. g. laborchemischen Kriterien. Das klinische Erscheinungsbild wie Temperatur, Auskultation der Lunge, Inspektion des Waldeyerschen Rachenringes sowie die korrespondierenden Lymphknoten der Region waren während des Beobachtungszeitraumes ebenfalls unauffällig.

In der Prophylaxegruppe gab es eine interessante Besonderheit: Bei 9 Patienten erkrankten jeweils im häuslichen Verbund lebende Familienangehörige (positive PCR-Testung, nicht zum hier beobachteten Kollektiv gehörig) an Covid-19. Diese 9 Patienten hatten mit der Prophylaxe etwa 7–10 Tage vorher begonnen, bevor die Exposition mit den erkrankten Familienmitgliedern stattfand. Bei diesen Patienten wurden entsprechend der Richtlinien Abstriche vorgenommen; sie waren initial und auch bei der 2. PCR-Testung negativ.

Anhand der Ergebnisse kann somit gefolgert werden, dass eine kombinierte Anwendung des Zistrosen-Präparats und der Nasensalbe eine vorbeugende Phytotherapie im Rahmen einer SARS-CoV-2-Pandemie darstellen könnte.

Es wird hier ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die beschriebene Therapie nicht bei einer manifesten Virusinfektion verwendet wurde.

Interessenkonflikt

Es wird darauf hingewiesen, dass bei dem Autor keine finanziellen und wirtschaftlichen Abhängigkeiten zu den Herstellern der genannten Präparate bestehen.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Martin Adler
Sankt-Johann-Straße 23
57074 Siegen
E-Mail: info@dr-martin-adler.de

Literatur

- [1] Derksen A, Kühn J, Hafezi W et al. Antiviral activity of hydroalcoholic extract from *Eupatorium perfoliatum* L. against the

attachment of influenza A virus. *J Ethnopharmacol* 2016; 188: 144–152. doi: 10.1016/j.jep.2016.05.016

- [2] Derksen A, Hensel A, Hafezi W et al. 3-O-galloylated procyanidins from *Rumex acetosa* L. inhibit the attachment of influenza A virus. *PLoS ONE* 2014; 9: e110089. doi: 10.1371/journal.pone.0110089
- [3] Gescher K, Hensel A, Hafezi W et al. Oligomeric proanthocyanidins from *Rumex acetosa* L. inhibit the attachment of Herpes simplex virus type-1. *Antiviral Res* 2011; 89: 9–18. doi: 10.1016/j.antiviral.2010.10.007
- [4] Gescher K, Kühn J, Hafezi W et al. Inhibition of viral adsorption and penetration by an aqueous extract from *Rhododendron ferrugineum* L. as antiviral principle against Herpes simplex virus type-1. *Fitoterapia* 2011; 82: 408–413. doi: 10.1016/j.fitote.2010.11.022
- [5] Gescher K, Kühn J, Lorentzen E et al. Proanthocyanidin-enriched extract from *Myrothamnus flabellifolia* Welw. exerts antiviral activity against Herpes simplex virus type 1 by inhibition of viral adsorption and penetration. *J Ethnopharmacol* 2011; 134: 468–474. doi: 10.1016/j.jep.2010.12.038
- [6] Hensel A, Spiegler V, Kraft K. Pflanzliche Extrakte gegen virale Infektionen des oberen Rachenraumes. Gibt es rationalisierbare protektive Möglichkeiten? *Z Phytother* 2020; 41: 52–54. doi: 10.1055/a-1102-1662

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1102-1686>
Zeitschrift für Phytotherapie 2020; 41: 111–112
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0722-348X



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 08.03.2021

GESCHZ 4 + VP-2021-7007

Cystus bei COVID-19: Petition 2-19-15-2120-041933 Frau Bettina Heidarian

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 26.02.21

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in:

VPäs. und Prof. Prof. Dr. Werner Knöss

Zusammenfassung

Die in der NOZ erwähnte „Anwenderstudie“ ist dem BfArM bekannt. Die vom Autor als Ergebnis einer retrolektiven Therapiebeobachtung vorgestellten Daten sind vom Umfang und der Methodik in keiner Weise geeignet die Wirksamkeit einer Prävention zu belegen. Das BfArM hat in der wissenschaftlichen Beratung sachgerecht informiert. Bislang liegen keine klinischen Studien zu Cistus-haltigen Zubereitungen im Bereich der Prophylaxe viraler Erkrankungen vor.

Erläuterungen

Im Jahre 2020 wurde in der Zeitschrift für Phytotherapie (Ausgabe 41(03): 11-112; DOI: 10.1055/a-1102-1686) eine retrospektive Anwenderstudie von Adler („Retrolektive Therapiebeobachtung im Rahmen der Pandemie mit Covid-19“), die jedoch beim BfArM weder als klinische Prüfung beantragt noch als Anwendungsbeobachtung angezeigt wurde. In dieser auf eineinhalb Seiten dargestellten Untersuchung wurde ein Nahrungsergänzungsmittel, das einen Extrakt aus Cistus enthält, und eine Nasensalbe eingesetzt. Diese Studie kann aufgrund des Designs (z. B. geringe Patientenzahl, keine Vergleichsgruppe, monozentrische Durchführung, kein prospektives Design mit präspezifizierten Endpunkten) nicht als Wirksamkeitsbeleg angesehen werden.

Gegenwärtig werden Cistus-haltige Produkte auch als Medizinprodukte und Nahrungsergänzungsmittel vermarktet; es ist ein Produkt als traditionelles pflanzliches Arzneimittel registriert. Die Indikation lautet „Traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur Linderung von Schleimhautreizungen im Mund- und Rachenraum. Das Arzneimittel ist ein traditionelles Arzneimittel, dass ausschließlich aufgrund langjähriger Anwendung für das Anwendungsgebiet registriert ist“.

In dem Beratungsgespräch, welches in dem Schreiben an Herrn Minister Spahn erwähnt wurde, stand die Frage im Mittelpunkt, ob es möglich wäre, die existierende Indikation um den Zusatz „zur unspezifischen Unterstützung der Erregerabwehr und unterstützenden Behandlung bei viralen Erkrankungen der oberen Atemwege“ hauptsächlich auf Grundlage von Aspekten zur traditionellen Verwendung und in vitro Untersuchungen zu erweitern.

Von Seiten des BfArM wurde darauf hingewiesen, dass ein Anwendungsgebiet „... unterstützenden Behandlung bei viralen Erkrankungen der oberen Atemwege“ nicht den gesetzlichen Vorgaben für registrierte traditionelle pflanzliche Arzneimittel entspricht. Das BfArM hat dabei auf die EU-Verordnung 726/2004 hingewiesen, um die im europäischen Regelwerk herausgehobene Bedeutung einer Indikation im Bereich der viralen Erkrankungen zu vermitteln und zu verdeutlichen, dass die Voraussetzungen für ein Registrierungsverfahren nicht für derartige Indikationen vorgesehen sind, sondern hier eine zentrale Zulassung erfolgen muss.

In den Publikationen zu in-vitro Untersuchungen mit Zubereitungen aus wird immer wieder postuliert, dass die antivirale Wirkung des Extraktes darauf beruht, dass die hochpolymeren Polyphenole an die Oberflächenstrukturen der Viren binden und so eine Interaktion der Viren mit den Wirtszellen verhindern.

Von Polyphenolen, die im Pflanzenreich sehr verbreitet sind, ist bekannt, dass sie lokal unspezifisch zu Koagulationen der Eiweißstoffe von Zellen und somit zur oberflächlichen „Gerbung“ von Schleimhäuten führen können (d. h. die Eiweiße der oberen Hautbereiche werden ausgefällt und bilden eine zusammenhängende Schicht). Es kann angenommen werden, dass eine solch unspezifische Bindung auch mit Proteinen auf der Virusoberfläche stattfindet. Allerdings ist davon auszugehen, dass bei der Anwendung von Lutschtabletten die Bindung der Polyphenole zuerst an den Zellen des Mund-Rachenraums erfolgt und nicht an die Viren, die sich in der Atemluft befinden.

Da die Infektion mit Coronaviren durch die Luft erfolgt, stellen die Nasenschleimhaut, die Mund- und Rachenschleimhaut bzw. die Schleimhaut der tiefer liegenden Atemwege mögliche „Eintrittsorte“ dar. Hier muss also überall gleichzeitig und im immer gleichen Maße ein Schutz aufgebaut werden, was sich über Lutschtabletten nicht realisieren lässt.

Der einzig publizierte Tierversuch wies eine positive Wirkung nur dann auf, wenn die Viren mit dem Extrakt vorinkubiert wurden. Auch dies scheint für den beabsichtigten Einsatz wenig praxisrelevant.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 08.03.2021

GESCHZ 4 + VP-2021-7007

Cystus bei COVID-19: Petition 2-19-15-2120-041933 Frau Bettina Heidarian

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 26.02.21

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in:

VPäs. und Prof. Prof. Dr. Werner Knöss

Zusammenfassung

Die in der NOZ erwähnte „Anwenderstudie“ ist dem BfArM bekannt. Die vom Autor als Ergebnis einer retrolektiven Therapiebeobachtung vorgestellten Daten sind vom Umfang und der Methodik in keiner Weise geeignet die Wirksamkeit einer Prävention zu belegen. Das BfArM hat in der wissenschaftlichen Beratung sachgerecht informiert. Bislang liegen keine klinischen Studien zu Cistus-haltigen Zubereitungen im Bereich der Prophylaxe viraler Erkrankungen vor.

Erläuterungen

Im Jahre 2020 wurde in der Zeitschrift für Phytotherapie (Ausgabe 41(03): 11-112; DOI: 10.1055/a-1102-1686) eine retrospektive Anwenderstudie von Adler („Retrolektive Therapiebeobachtung im Rahmen der Pandemie mit Covid-19“), die jedoch beim BfArM weder als klinische Prüfung beantragt noch als Anwendungsbeobachtung angezeigt wurde. In dieser auf eineinhalb Seiten dargestellten Untersuchung wurde ein Nahrungsergänzungsmittel, das einen Extrakt aus Cistus enthält, und eine Nasensalbe eingesetzt. Diese Studie kann aufgrund des Designs (z. B. geringe Patientenzahl, keine Vergleichsgruppe, monozentrische Durchführung, kein prospektives Design mit präspezifizierten Endpunkten) nicht als Wirksamkeitsbeleg angesehen werden.

Gegenwärtig werden Cistus-haltige Produkte auch als Medizinprodukte und Nahrungsergänzungsmittel vermarktet; es ist ein Produkt als traditionelles pflanzliches Arzneimittel registriert. Die Indikation lautet „Traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur Linderung von Schleimhautreizungen im Mund- und Rachenraum. Das Arzneimittel ist ein traditionelles Arzneimittel, dass ausschließlich aufgrund langjähriger Anwendung für das Anwendungsgebiet registriert ist“.

In dem Beratungsgespräch, welches in dem Schreiben an Herrn Minister Spahn erwähnt wurde, stand die Frage im Mittelpunkt, ob es möglich wäre, die existierende Indikation um den Zusatz „zur unspezifischen Unterstützung der Erregerabwehr und unterstützenden Behandlung bei viralen Erkrankungen der oberen Atemwege“ hauptsächlich auf Grundlage von Aspekten zur traditionellen Verwendung und in vitro Untersuchungen zu erweitern.

Von Seiten des BfArM wurde darauf hingewiesen, dass ein Anwendungsgebiet „... unterstützenden Behandlung bei viralen Erkrankungen der oberen Atemwege“ nicht den gesetzlichen Vorgaben für registrierte traditionelle pflanzliche Arzneimittel entspricht. Das BfArM hat dabei auf die EU-Verordnung 726/2004 hingewiesen, um die im europäischen Regelwerk herausgehobene Bedeutung einer Indikation im Bereich der viralen Erkrankungen zu vermitteln und zu verdeutlichen, dass die Voraussetzungen für ein Registrierungsverfahren nicht für derartige Indikationen vorgesehen sind, sondern hier eine zentrale Zulassung erfolgen muss.

In den Publikationen zu in-vitro Untersuchungen mit Zubereitungen aus wird immer wieder postuliert, dass die antivirale Wirkung des Extraktes darauf beruht, dass die hochpolymeren Polyphenole an die Oberflächenstrukturen der Viren binden und so eine Interaktion der Viren mit den Wirtszellen verhindern.

Von Polyphenolen, die im Pflanzenreich sehr verbreitet sind, ist bekannt, dass sie lokal unspezifisch zu Koagulationen der Eiweißstoffe von Zellen und somit zur oberflächlichen „Gerbung“ von Schleimhäuten führen können (d. h. die Eiweiße der oberen Hautbereiche werden ausgefällt und bilden eine zusammenhängende Schicht). Es kann angenommen werden, dass eine solch unspezifische Bindung auch mit Proteinen auf der Virusoberfläche stattfindet. Allerdings ist davon auszugehen, dass bei der Anwendung von Lutschtabletten die Bindung der Polyphenole zuerst an den Zellen des Mund-Rachenraums erfolgt und nicht an die Viren, die sich in der Atemluft befinden.

Da die Infektion mit Coronaviren durch die Luft erfolgt, stellen die Nasenschleimhaut, die Mund- und Rachenschleimhaut bzw. die Schleimhaut der tiefer liegenden Atemwege mögliche „Eintrittsorte“ dar. Hier muss also überall gleichzeitig und im immer gleichen Maße ein Schutz aufgebaut werden, was sich über Lutschtabletten nicht realisieren lässt.

Der einzig publizierte Tierversuch wies eine positive Wirkung nur dann auf, wenn die Viren mit dem Extrakt vorinkubiert wurden. Auch dies scheint für den beabsichtigten Einsatz wenig praxisrelevant.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
[REDACTED]@bfarm.de>;
[REDACTED]bfarm.de>;
An: [REDACTED]@bfarm.de>;
[REDACTED]@bfarm.de>;
[REDACTED]@bfarm.de>
Gesendet am: 24.11.2021 13:59:27
Betreff: WG: Berichtl: "Prüfung und Bewertung des Arzneimittels Lagevrio der Firma MSD"

Hallo zusammen,

anbei der Bericht an das BMG.

Viele Grüße
[REDACTED]

Von: Leitung
Gesendet: Mittwoch, 24. November 2021 13:56
An: 114@bmg.bund.de; [REDACTED]@bmg.bund.de; [REDACTED]@bmg.bund.de'
[REDACTED]@bmg.bund.de>
Cc: 11@bmg.bund.de; 1@bmg.bund.de
Betreff: Berichtl: "Prüfung und Bewertung des Arzneimittels Lagevrio der Firma MSD"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 24.11.2021

GESCHZ 3.01-2021-58574

Prüfung und Bewertung des Arzneimittels Lagevrio der Firma MSD

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 11 BMG vom 22.11.2021

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Anlagen:

Anlage 1 Molnupiravir for the treatment of COVID-19 Art. 5(3) AR

Anlage 2 Molnupiravir Conditions for Supply Document19NOV

Anlage 3 deutschsprachiges Conditions for Supply Document (Informationen für Behandler)

Anlage 4 deutschsprachige Informationen für Patienten

In Ihrem Erlass vom 22.11.2021 bitten Sie um Prüfung und Bewertung des BfArM nach § 3 Abs. 2, Abs. 3 MedBVS. Dazu teilen wir folgendes mit:

Lagevrio (Molnupiravir) ist ein Prodrug (inaktiver Vorläufer), das im Körper in den eigentlichen Wirkstoff, das Ribonukleosid-Analogon N-Hydroxycytidin (NHC) umgewandelt wird. NHC verteilt sich in den Zellen und wird dort zum pharmakologisch aktiven Ribonukleosidtriphosphat (NHC-TP) phosphoryliert. Der Einbau von NHC-TP in die virale RNA durch die virale RNA-Polymerase führt zu einer Anhäufung von Fehlern im viralen Genom, was zu einer Hemmung der viralen Replikation führt. Dieser Wirkmechanismus wird als virale Fehlerkatastrophe bezeichnet.

Am 19.11.2021 wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 5 Abs. 3 Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine wissenschaftliche Bewertung der Daten zur Qualität, Nicht-Klinik (Prälinik) und Klinik mit Lagevrio vorgenommen. Irland und Spanien waren die Rapporture (Berichterstatter). Dieses Verfahren wurde mit einer Empfehlung zur Anwendung von Lagevrio in der folgenden Indikation abgeschlossen (Anlage 2):

„Lagevrio wird angewendet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, dass sich eine schwere COVID-19 Erkrankung entwickelt.“

Das BfArM weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass sich Lagevrio derzeit im “Rolling Review“ des zentralisierten Zulassungsverfahrens befindet, innerhalb dessen eine umfassende Bewertung aller verfügbaren Daten zur Qualität, Nicht-Klinik (Prälinik) und Klinik erfolgt. Die finale Bewertung liegt noch nicht vor, daher basiert die folgende Empfehlung zu Lagevrio maßgeblich auf dem Ergebnis der Bewertung aus dem o.g. Artikel-5 Abs. 3-Verfahren (Anlage 1). Das Rolling Review Verfahren zu Lagevrio ist für den Dezember im CHMP zur Diskussion und möglichem Abschluss vorgesehen.

Als Anlagen beigelegt sind die noch nicht mit der Fa. MSD abgestimmten deutschsprachigen Texte des „*Conditions for Supply Document*“ als Information für die Behandler (Anlage 3) und deutschsprachige Patienteninformationen (Anlage 4) für die Therapie mit Lagevrio. Das BfArM bittet um Zustimmung seitens BMG zur Veröffentlichung der Texte (Anlagen 3 und 4) auf der Internetseite des BfArM, sobald auch die Zustimmung der Fa. MSD zu dem Inhalt der Texte und deren Veröffentlichung vorliegt.

Auf Basis der Bestätigung der Fa. MSD vom 23.11.2021, dass die bereits im Rahmen des Artikel-5 Abs. 3- bzw. des Rolling Review-/Zulassungsverfahrens bei der EMA vorgelegten Daten zu Lagevrio für die Bewertung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nach § 3 Abs. 2, Abs. 3 MedBVS herangezogen werden sollen, hat das BfArM die ihm vom Hersteller übergebenen Unterlagen, die die nach § 22 AMG für eine Zulassung erforderlichen Angaben zu Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels enthalten, nach § 3 Abs. 2 MedBVS vorrangig geprüft und bewertet.

Das Ergebnis dieser Prüfung teilen wir Ihnen nachfolgend mit.

1. Ergebnis:

Nach dieser Prüfung ist nach § 3 Abs. 3 MedBVS festzustellen, dass die Qualität des Arzneimittels gewährleistet ist und seine Anwendung nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft grundsätzlich ein positives Nutzen Risiko-Verhältnis zur Behandlung einer COVID-19 Erkrankung erwarten lässt, sodass es unter Beachtung der unter Ziffer 3 dieses Berichts enthaltenen Empfehlungen abgegeben werden kann.

2. Bewertung:

In Bezug auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels erfüllt das Arzneimittel nach der notwendigen Prüfung und auch in Anbetracht des noch relativ frühen Entwicklungsstandes die notwendigen Anforderungen.

Qualität

Wirkstoff

Der chemische Name von Molnupiravir ist (4Z)-Uridin 4-oxim 5'-(2-methylpropanoat). Der IUPAC Name lautet {(2R,3S,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-[(4Z)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl]oxolan-2-yl}methyl 2-methylpropanoate.

Molnupiravir enthält 4 chirale Zentren. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften sind kurz beschrieben. Der Wirkstoff ist gut löslich in Wasser und sehr gut löslich in Methanol. Löslichkeitsdaten bei verschiedenen pH-Werten und verschiedenen organischen Lösungsmitteln wurden vorgelegt. Die polymorphe Form von Molnupiravir ist ausreichend qualifiziert.

Die Namen und Adressen der Hersteller des Wirkstoffes sind angegeben. Eine gültige QP Deklaration, die alle Hersteller abdeckt, wurde vorgelegt. Der Herstellungsprozess inklusive Mengen der eingesetzten Substanzen, Prozessbedingungen, Inprozesskontrollen und Ausbeuten ist ausführlich beschrieben.

Die Qualität der Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte ist ausreichend belegt.

Die Herstellungsentwicklung des Wirkstoffes ist ausführlich dokumentiert. Der Herstellungsprozess für die zu vermarktenden Produktionschargen ist im Hinblick auf die verwendeten Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte identisch zu den während der Entwicklung verwendeten Herstellungsprozesse. Es gibt nur kleine Unterschiede in der Auswahl der verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel. Zufriedenstellende Chargenanalysendaten von jeder Entwicklungsstufe und der zu vermarktenden Chargen wurden vorgelegt.

Die Struktur von Molnupiravir ist ausreichend aufgeklärt durch spektroskopische Methoden wie UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS und durch Röntgenstrukturanalyse.

Eine Diskussion über potenzielle und beobachtete Verunreinigungen inklusive Stereoisomere, deren Verschleppung und Kontrollstrategie wurde vorgelegt und ist akzeptabel. Die Diskussion über mögliche mutagene Verunreinigungen ist ausreichend. Alle identifizierten potenziellen Quellen von Nitrosamin-Verunreinigungen, die derzeit in den EMA-Leitlinien aufgeführt sind, wurden berücksichtigt, und es wurden keine Risiken festgestellt.

Die vorgelegte Wirkstoffspezifikation ist geeignet für die Kontrolle des Wirkstoffes. Die analytischen Methoden wurden beschrieben, und Validierungsdaten wurden vorgelegt. Chargenanalysendaten von einer großen Anzahl von Chargen inklusive klinischer, toxikologischer, kommerzieller und Stabilitätschargen wurden vorgelegt. Diese belegen ausreichend die Qualität und Kontrolle des Wirkstoffes.

Molnupiravir wird in doppelten LDPE Beuteln verpackt, die dann in HDPE Behälter überführt werden. Die vorgelegten Langzeitstabilitätsuntersuchungen (25°C/60% RH) über 12 Monate und Stabilitätsuntersuchungen bei beschleunigenden Bedingungen (40°C/75% RH) über 6 Monate an mehreren Chargen belegen, dass der Wirkstoff sehr stabil ist. Basierend auf den Daten kann die vorgeschlagene Re-Test-Periode von 24 Monaten akzeptiert werden. Photostabilitätsuntersuchungen haben gezeigt, dass der Wirkstoff nicht lichtempfindlich ist.

Fertigprodukt

Das Fertigprodukt ist eine orangefarbene, undurchsichtige, trocken gefüllte Kapsel. Auf die Kapsel ist auf der einen Hälfte mit weißer Tinte das Firmenlogo und auf der anderen Hälfte mit weißer Tinte die Zahl "82" aufgedruckt. Jede Kapsel enthält 200 mg des Wirkstoffs Molnupiravir. Die sonstigen Bestandteile sind Hydroxypropylcellulose, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat. Die sonstigen Bestandteile entsprechen den Anforderungen der entsprechenden Monographien des Europäischen Arzneibuchs. Die Hypromellose-Kapsel hat eine Gesamtlänge von etwa 21,70 mm und maximalen Außendurchmesser von etwa 7,64 mm.

Die pharmazeutische Entwicklung ist beschrieben. Die Entwicklungsstrategie des Antragstellers bestand in der raschen Entwicklung einer physikalisch und chemisch stabilen festen Darreichungsform mit den beabsichtigten biopharmazeutischen Eigenschaften. Die kommerziellen und klinischen Formulierungen sind nahezu identisch.

Der Herstellungsprozess umfasst Standardverfahren und Geräte für die Kapselproduktion und besteht aus „High-Shear“-Nassgranulierung, Nass-deagglomeration, Wirbelschichttrocknung, Trockenmahlen, Mischen und Schmieren, Verkapselung und Verpackung. Die Hersteller inklusive deren Tätigkeiten sind festgelegt. Es wird bestätigt, dass die Hersteller nach GMP arbeiten.

Die Diskussion über Verunreinigungen ist zufriedenstellend und deckt organische Verunreinigungen und anorganische Verunreinigungen ab. Es besteht kein Risiko für die Bildung von Nitrosaminen. Alle elementaren Verunreinigungen liegen unter der ICH-Q3D-Kontrollschwelle.

Die Freigabe- und Laufzeitspezifikation enthält für die Darreichungsformen notwendigen Qualitätsparameter: Beschreibung, Identität und Gehalt des Wirkstoffs, Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen, Freisetzung und mikrobiologische Qualität. Die Spezifikationen entsprechen den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs und EU-Guidelines. Die analytischen Methoden sind beschrieben. Validierungen der Methoden wurden durchgeführt. Ergebnisse von Untersuchungen an mehreren Chargen zeigen, dass das „Lagevrio 200 mg, Kapsel“ in der festgelegten Qualität hergestellt werden kann. Die Spezifikationen wurden eingehalten. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Chargen waren erkennbar.

Eine Haltbarkeit von 18 Monaten mit dem Lagerungshinweis „Nicht über 30°C lagern“ ist beantragt. Die vorgelegten Stabilitätsergebnisse von Chargen, hergestellt mit dem beantragten Herstellungsprozess, belegen die beantragte Haltbarkeit des Arzneimittels in der für die Vermarktung vorgesehenen Verpackung.

In Bezug auf die Qualität des Arzneimittels erfüllt das Arzneimittel nach der notwendigen Prüfung und auch in Anbetracht des noch relativ frühen Entwicklungsstandes die notwendigen Anforderungen.

Eine Nachbesserung einiger Qualitätsdaten während des Zulassungsverfahrens wird erwartet.

Nicht-Klinik

Pharmakologie

Molnupiravir ist ein Prodrug, das zu dem Ribonukleosid-Analogon N-Hydroxycytidin (NHC) metabolisiert wird. NHC, welches verteilt sich in den Zellen verteilt und wird dort zum pharmakologisch aktiven Ribo-nukleosidtriphosphat (NHC-TP), wo es phosphoryliert. Der Einbau von NHC-TP in die virale RNA durch die virale RNA-Polymerase führt zu einer Anhäufung von Fehlern im viralen Genom und damit zu einer Hemmung der Replikation. Dieser Wirkmechanismus wird als virale Fehlerkatastrophe bezeichnet.

Primäre Pharmakologie

Die antivirale Aktivität von NHC wurde in verschiedenen Zellkulturen untersucht. NHC war in Zellkulturtests gegen SARS-CoV-2 mit 50% wirksamen Konzentrationen (EC_{50}) zwischen 0,67 und 2,66 μM in A-549-Zellen und 0,32 und 2,03 μM in Vero E6-Zellen aktiv. NHC hatte eine ähnliche Aktivität gegen die SARS-CoV-2-Varianten B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) und B.1.617.2 (Delta) mit EC_{50} -Werten von 1,59, 1,77 und 1,32 bzw. 1,68 μM .

Studien zur Bewertung der Resistenz gegen NHC mit SARS-CoV-2 in Zellkulturen und in klinischen Studien sind noch nicht abgeschlossen. Die Bewertung der *in vitro* Resistenzentwicklung ist daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. *In-vitro*-Resistenzselektionsstudien mit anderen Coronaviren (Murines Hepatitis-Virus und MERS-CoV) zeigten eine geringe Wahrscheinlichkeit der Resistenzentwicklung gegen NHC. Nach 30 Passagen in Zellkulturen wurde nur eine 2-fache Abnahme der Anfälligkeit beobachtet, und es wurden keine mit der NHC-Resistenz assoziierten Aminosäuresubstitutionen festgestellt. NHC behielt *in vitro* seine Aktivität gegen SARS-CoV-2 und rekombinantes Maushepatitis-Virus mit Polymerase-Substitutionen (z. B. F480L, V557L und E802D), die mit einer verminderten Remdesivir-Empfindlichkeit einhergingen, was auf eine fehlende Kreuzresistenz hinweist.

NHC weist eine geringe Zytotoxizität (CC_{50}) bei Säugetierzelllinien auf und wurde nur selten in mitochondriale RNA eingebaut. Molnupiravir hemmte die Proliferation von myeloischen und erythroiden Kolonien bei Konzentrationen, die 296- und 958-mal höher waren als die klinischen Molnupiravir-Konzentrationen. NHC wurde diesbezüglich nicht untersucht. Insgesamt war die zytotoxische Wirkung von NHC und Molnupiravir in den untersuchten Zellmodellen gering mit einem guten Selektivitätsindex gegen SARS-CoV.

In vivo

Molnupiravir (500 mg/kg) reduzierte signifikant die infektiösen SARS-CoV-2-Konzentration im Lungengewebe von infizierten *Lung-only*-Mäusen (LoM; immundefiziente Mäuse, denen menschliches Lungengewebe implantiert wurde), wenn die Behandlung 12 Stunden vor der Infektion und 24 oder 48 Stunden nach der Infektion eingeleitet wurde, auch wenn die antivirale Aktivität bei einem Behandlungsbeginn 48-Stunden *post infectionem* deutlich abnahm. Um das therapeutische Fenster (*window of opportunity*) des Medikaments besser zu definieren, wäre es wünschenswert gewesen, wenn Molnupiravir zusätzlich zu späteren Zeitpunkten untersucht worden wäre.

Die Fähigkeit von Molnupiravir, eine SARS-CoV-2 -Infektion abzuschwächen und die Übertragung zu blockieren, wurde in einem Frettchenmodell untersucht. Die orale Behandlung SARS-CoV2-infizierter Frettchen mit Molnupiravir zweimal täglich Molnupiravir (5 oder 15 mg/kg BID, beginnend 12 Stunden nach der Infektion, oder 15 mg/kg BID, beginnend 36 Stunden nach der Infektion) verringerte die SARS-CoV-2-Viruslast in den oberen Atemwegen innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der Behandlung signifikant. In einer zweiten Studie, in der die Auswirkungen der Molnupiravir-Behandlung auf die Virusübertragung untersucht wurde, wurden Frettchen infiziert und ab 12 Stunden nach der Infektion zweimal täglich mit 5 mg/kg oder einem Vehikel behandelt. Nach 30 Stunden wurde jedes Frettchen mit 2 nicht infizierten Frettchen zusammengehalten. Die Kontaktfrettchen der mit dem Vehikel behandelten Tiere, begannen innerhalb von 20 Stunden nach der gemeinsamen Unterbringung SARS-CoV-2 auszuschcheiden, während bei den Kontaktfrettchen der mit Molnupiravir behandelten Tiere, keine infektiösen Partikel oder RNA nachgewiesen wurden.

In einem Syrischen Hamster-SARS-CoV-2-Infektions- und -Krankheitsmodell führte die Molnupiravir-Prophylaxe oder -Behandlung über mehrere Tage nach der Infektion zu einem Rückgang der viralen RNA-Titer und des infektiösen Virus in der Lunge.

Bei syrischen Hamstern führte die Behandlung mit Molnupiravir (200 mg/kg BID), unabhängig von der untersuchten Variante, außerdem zu einer statistisch signifikanten Verringerung der viralen RNA-Kopien pro mg Lungengewebe und der infektiösen Lungentiter.

Sekundäre Pharmakologie

Sowohl Molnupiravir als auch NHC wurden *in vitro* auf potenzielle sekundäre pharmakodynamische Aktivität gegen insgesamt 108 Enzyme, Rezeptoren und Ionenkanäle getestet. Eine signifikante Hemmung wurde lediglich für hCOX-2 nachgewiesen. Für Molnupiravir wurde in einem anschließenden Dosis-Wirkungs-Assay eine IC_{50} von 6,33 μ M gegen COX-2 ermittelt, was angesichts einer erwarteten klinischen C_{max} von 0,026 μ M bei der 800 mg BID-Dosis als nicht klinisch relevant angesehen wird. Für NHC beträgt die erwartete klinische C_{max} jedoch 10,8 μ M bei einer Dosis von 800 mg BID, so dass das Potenzial für eine relevante Off-Target-Inhibierungsaktivität auf der Grundlage einer maximalen Konzentration von 10 μ M NHC, die im *In-vitro*-Test verwendet wurde, nicht ausgeschlossen werden kann.

Sicherheitspharmakologie

Es wurden sowohl *In-vitro*- als auch *In-vivo*-Studien durchgeführt, um die „core battery“ der Sicherheitspharmakologie nach ICH S7A zu untersuchen. *In vitro* hERG-Assays wurden sowohl mit Molnupiravir als auch mit NHC in HEK-Zellen durchgeführt, die den hERG-Kanal stabil exprimieren. Die IC_{50} von Molnupiravir wurde auf $> 30 \mu M$ und die IC_{50} von NHC auf $> 300 \mu M$ geschätzt, 1000-fach bzw. 28-fach größer als die jeweilige klinische C_{max} bei 800mg BID. Dies lässt auf ein geringes Potenzial für die Hemmung von IKr und daraus resultierende QT-Verlängerung in Verbindung mit Molnupiravir und NHC bei klinisch relevanten Konzentrationen schließen.

Die Studien zur Sicherheitspharmakologie des ZNS und der Atmungsorgane wurden an männlichen Ratten durchgeführt. Es werden keine testartikelbedingten Befunde berichtet. Der NOEL-Wert (*No Observed Effect Level*) von 500 mg/kg für neuropharmakologische, Körpertemperatur- und Atemwegsveränderungen bei männlichen Ratten weist eine NHC-Expositionen auf, die 16-mal höher als die erwartete klinische C_{max} ist. Zwei Studien zur kardiovaskulären Sicherheitspharmakologie (CVS) wurden an wachen Hunden durch Telemetrie-Analyse durchgeführt. Aus der ersten Studie wird ein NOEL-Wert bei der höchsten getesteten Dosis von 17 mg/kg berichtet, der einen 1,4-fachen Expositionsabstand zur erwarteten klinischen C_{max} zeigte, was lediglich eine minimale Sicherheit gewährleistet. In der zweiten CVS-Studie zur Sicherheitspharmakologie wurden ebenfalls keine substanzbezogenen Auswirkungen auf Blutdruckparameter, Herzfrequenz, EKG-Parameter, QT-Parameter oder Körpertemperatur nach einmaliger oraler Verabreichung von 50 mg/kg festgestellt. Eine Extrapolation aus denselben verfügbaren TK-Daten ergibt einen 5-fachen Sicherheitsabstand vom NOEL für Hunde hin zur erwarteten klinischen NHC- C_{max} .

Pharmakodynamische Arzneimittelwechselwirkungen

Bei der antiviralen Aktivität *in vitro* gegen SARS-COV-2 von NHC in Kombination mit Lamivudin (3TC), Abacavir, Emtricitabin (FTC), Hydroxychloroquin, Nelfinavir, Remdesivir, Ribavirin, Sofosbuvir und Tenofovir wurden weder Synergie noch Antagonismus beobachtet, was auf keine relevanten pharmakodynamischen Arzneimittelwechselwirkungen zwischen NHC und den anderen getesteten antiviralen Wirkstoffen schließen lässt.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Molnupiravir wurde bei Mäusen, Ratten, Hunden, Affen und Frettchen bestimmt.

Absorption

Molnupiravir wird durch Esterasen im Darm und in der Leber während der Absorption/der ersten Leberpassage gespalten, wodurch der Nukleosid-Metabolit NHC in den systemischen Kreislauf gelangt; infolgedessen wurden nur sehr geringe Mengen von Molnupiravir im Plasma nachgewiesen. Bei Mäusen wird Molnupiravir nach oraler Fütterung effizient absorbiert und in NHC

umgewandelt, was zu hohen NHC-Spiegeln im Tierplasma führt. Molnupiravir verbesserte die orale Exposition gegenüber NHC bei Affen im Vergleich zur direkten oralen Verabreichung von NHC erheblich. Molnupiravir führte bei allen präklinischen Tierarten nach oraler Verabreichung im Allgemeinen zu einer dosisproportionalen Exposition von NHC.

Verteilung

Molnupiravir, NHC, und NHC-TP wurden in einigen ausgesuchten Geweben (Lunge, Milz, Niere, Leber, Herz und Gehirn) von Mäusen, Ratten, Hunden, Affen und Frettchen nach einmaliger oder mehrfacher oraler Gabe von Molnupiravir quantifiziert. Im Allgemeinen wurde Molnupiravir in diesen Geweben entweder nicht nachgewiesen oder lag nahe der Nachweisgrenze. NHC und NHC-TP wurden in allen Geweben mit dosisabhängiger Exposition nachgewiesen. Bei den meisten Tierarten war die Exposition von NHC-TP in der Lunge und Milz am höchsten und im Gehirn am niedrigsten. Besonders hervorzuheben ist der große Konzentrationsunterschied in den unterschiedlichen analysierten Geweben auch im Hinblick auf das potentielle mutagene Risiko von Molnupiravir bzw. NHC (siehe Genotoxizität). Des Weiteren wurde lediglich bis zu einem Zeitpunkt von 24 Stunden nach Applikation gemessen.

Die Verteilung im Knochenmark wurde bei Ratten untersucht, jedoch nicht bei Hunden, bei denen eine signifikante Knochentoxizität beobachtet wurde. Über die Verteilung in anderen Geweben, die als relevant angesehen werden, wie z.B. Knochen und Knorpel, Magen-Darm-Trakt oder Fortpflanzungsgewebe, werden keine Daten berichtet.

Die Proteinbindung von NHC wurde in Maus, Ratte, Hund, -Affe und menschlichem Plasma sowie in menschlichem saurem Alpha1-Glykoprotein und menschlichem Serumalbumin gemessen. Die ungebundene Fraktion von NHC war in allen Proben und bei allen getesteten Konzentrationen etwa 1. Die Plasmabindung von Molnupiravir wurde nicht untersucht, da es im Plasma nicht stabil ist.

Metabolismus

In vivo Metabolismus

Der *In-vivo*-Stoffwechsel von Molnupiravir wurde bei männlichen Ratten (mit Gallengangs-Kanüle) und männlichen intakten Hunden nach oraler Verabreichung von [¹⁴C]Molnupiravir untersucht. Der größte Teil der radioaktiven Dosis wurde im Körper zurückgehalten, wobei 54% aus den Tierkörpern wiedergewonnen wurden. Die geringe Rückgewinnung in den Fäkalien (6,8%) deutet darauf hin, dass die Molnupiravir-zugehörige Radioaktivität von den Ratten gut absorbiert wurde, wahrscheinlich zu mehr als 90%. In Anbetracht der kurzen $t_{1/2}$ von NHC im Rattenplasma nach Verabreichung von Molnupiravir sowie der geringen Konzentrationen von NHC und NHC-TP in unterschiedlichen Geweben (Verteilungsstudie 24 Stunden nach Applikation einer Einzeldosis), deutet die im Tierkörper zurückgehaltene Radioaktivität darauf hin, dass, der Großteil der Dosis letztlich zu Pyrimidin-Metaboliten (Uridin, Cytidin usw.) metabolisiert wurde, die dann in den endogenen Pyrimidin-Pool gelangen.

NHC, Cytidin, Uridin und ein NHC-Glucuronid wurden mittels LC/MS/MS im menschlichen Urin nach oraler Verabreichung von Molnupiravir nachgewiesen. Alle wiesen einen ungefähren dosisabhängigen Konzentrationsanstieg auf, was darauf hindeutet, dass ein gewisser Anteil des endogenen Pyrimidins aus der oralen Dosis von Molnupiravir stammt. Insgesamt stimmen diese Daten mit der Erwartung überein, dass der Großteil der Molnupiravir-bezogenen Dosis bei Tieren und Menschen in NHC, NHC-TP und (oder letztlich in) Uridin und/oder Cytidin umgewandelt wird, die sich dann mit dem endogenen Nukleosidpool vermischen.

In vitro Metabolismus

Molnupiravir war in Maus-, Ratten- und Affenplasma relativ instabil (alle $t_{1/2} \leq 0,4$ Std.), während es in Menschen- und Hundeplasma stabiler war ($t_{1/2}$ 1,05 bzw. 3,2 Std.). Molnupiravir war in Lebermikrosomen von Maus, Ratte, Hund und Affe relativ instabil ($t_{1/2}$ 0,02 – 0,08 Std.), während die Testsubstanz in Lebermikrosomen des Menschen stabiler war ($t_{1/2}$ 1,2 Std.). Zudem war Molnupiravir in simulierten Magen- und Darmflüssigkeiten stabil ($t_{1/2} > 24$ Stunden).

NHC war stabil bei der Inkubation mit Plasma, Vollblut, Lebermikrosomen und Leber-S9-Extrakten sowie Darmmikrosomen von Maus, Ratte, Hund, Affe und Mensch ($t_{1/2}$ alle ≥ 3 Stunden).

Molnupiravir und/oder NHC werden von allen getesteten Gewebekultur-Zelllinien (A549, BEAS-2B, CEM, HepG2, Huh7, PC-3 und Vero-Zellen) in Konzentrationen von bis zu 100 μM aufgenommen und in das pharmakologisch aktive NHC-TP umgewandelt. NHC wird auch von primären Zellen wie menschlichen Astrozyten, hBTEC und Hepatozyten (Maus, Affe und Mensch) in Konzentrationen von bis zu 20 μM aufgenommen und in NHC-TP umgewandelt. Der Metabolismus von [^{14}C]Molnupiravir (10 μM) wurde in gepoolten, kryokonservierten Hepatozyten untersucht. Die Hydrolyse von Molnupiravir zu NHC war der Hauptmetabolisierungsweg, und NHC machte 56, 73, 86 bzw. 71% der Radioaktivität in Ratten-, Hunde-, Affen- und menschlichen Hepatozyten aus. Alle bei der Inkubation mit menschlichen Hepatozyten beobachteten Metabolite wurden auch in den nicht-klinischen Spezies nachgewiesen. Die Umwandlung von NHC in NHC-TP variiert zwischen den Zelllinien, so dass die Konsistenz der Phosphorylierung nicht vollständig charakterisiert werden kann. Die in einigen dieser Studien verwendeten Konzentrationen von NHC waren höher als die in einer Referenz angegebenen CC_{50} -Werte. Es wurden nicht für alle verwendeten Zelllinien CC_{50} -Werte angegeben; daher ist die Zytotoxizität von NHC bei allen getesteten Zelllinien nicht vollständig nachgewiesen. Darüber hinaus hat der Antragsteller das Potenzial für die Reduktion von NHC zu 2'-Deoxy-NHC nicht erörtert.

Ausscheidung

Die Rückgewinnung von [^{14}C]Molnupiravir-bezogener Radioaktivität in den Ausscheidungen von BDC-Ratten und intakten Hunden war gering ($< 13\%$), was darauf hindeutet, dass der Großteil der Dosis im Körper zurückgehalten wurde. Die geringe Wiederfindungsrate in den Ausscheidungen von Ratten und Hunden war zu erwarten, da ein wichtiger Weg des Metabolismus

von [^{14}C]Molnupiravir in vitro die endgültige Bildung von Uridin und/oder Cytidin war, welche sich in vivo mit dem endogenen Nukleosidpool vermischen und im Körper verbleiben würden.

Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen

Molnupiravir- und NHC-Anfälligkeit für Interaktionen (victim)

Molnupiravir wird durch die Esterasen CES1 und CES2, die eine hohe Kapazität aufweisen, zu NHC hydrolysiert. Nach der Aufnahme von zirkulierendem NHC in die Zellen wird NHC durch Wirtskinasen und Phosphatasen, die an den endogenen Pyrimidinnukleosidwegen beteiligt sind, zu NHC-TP anabolisiert/katabolisiert. Präklinische *In-vitro*- und *In-vivo*-Metabolismusstudien deuten darauf hin, dass der endgültige Weg der Eliminierung von Molnupiravir/NHC-verwandtem Material die Metabolisierung zu endogenen Pyrimidinnukleosiden (Uridin und/oder Cytidin) ist. Es wurde berichtet, dass die mitochondrialen amidoximreduzierenden Komponenten (mARC1 und mARC2) NHC in Cytidin umwandeln, während die Cytidindesaminase NHC leicht in Uridin umwandelt. *In vitro* wurde festgestellt, dass NHC ein Substrat der menschlichen Nukleosid-Transporter CNT1, CNT2, CNT3 und ENT2 ist, während Molnupiravir ein vergleichsweise schwaches Substrat von CNT1 war, und weder Molnupiravir noch NHC waren Substrate des menschlichen MDR1 P-gp oder BCRP. Auf Grundlage dieser Daten ist nicht zu erwarten, dass andere Arzneimittel die Gewebespiegel von NHC-TP, die sich aus einer oralen Dosis von Molnupiravir ergeben, beeinflussen.

Molnupiravir und NHC als Auslöser für Interaktionen (perpetrator)

In-vitro-Studien zeigten, dass Molnupiravir kein Hemmstoff für die wichtigsten menschlichen CYPs (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4) ist. Der in diesen Studien getestete Konzentrationsbereich von NHC lag jedoch lediglich beim ungefähr 10-fachen der klinischen C_{max} (10,8 μM) und entspricht daher nicht den Angaben der EMA-Leitlinie (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2**).

Weder Molnupiravir noch NHC hemmten MDR1 P-gp oder BCRP. Molnupiravir inhibierte außerdem weder die präsystemischen OAT- noch die OCT Transporter (OATP1B1, OATP1B3, OCT1). Eine *in vivo* Hemmung einiger Transporter (OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 and OAT3) durch NHC, kann gegenwärtig jedoch nicht ausgeschlossen werden da der beobachtete K_i -Wert (>100 μM) geringer als die Konzentration bei $25 \times [I]_{\text{u,inlet,max}}$ (600 μM), oder $50 \times$ ungebundene $C_{\text{max,u}}$ (540 μM) sein könnte.

In vitro Studien bezüglich des Induktionspotenzials von Molnupiravir oder NHC für relevante CYP-Enzyme (CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4) zeigten, dass Molnupiravir kein Induktor dieser bedeutenden humanen CYPs ist. Wiederholt entspricht der getestete Konzentrationsbereich von NHC nicht den Vorgaben der *Guideline on investigation of drug interactions* (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2**).

Es wurden keine klinischen Interaktionsstudien mit Molnupiravir durchgeführt. Auf Grundlage der begrenzten verfügbaren *In-vitro*-Daten ist jedoch kein wesentliches Risiko für das Auftreten

von klinisch bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen bei einer Dosierung von 800 mg Molnupiravir zweimal täglich über 5 Tage zu erwarten.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die nicht-klinischen pharmakokinetischen Studien für dieses Verfahren ausreichend sind, zu einem späteren Zeitpunkt aber ergänzt werden sollten.

Toxizität

Akute Toxizität – Toxizität nach Einmalgabe

Studien zur Toxizität bei einmaliger Verabreichung wurden in vorläufigen Explorationsstudien (nicht GLP-konform) an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt, wobei in jeder Studie eine Höchstdosis von 2000 mg/kg verwendet wurde. In keiner der Studien wurde eine Sterblichkeit beobachtet. In der Studie an Mäusen wurde den Tieren direkt NHC und nicht Molnupiravir verabreicht. Bei Mäusen gab es Hinweise darauf, dass Dosen von NHC ≥ 1500 mg/kg nicht vertragen wurden, wobei in den Tagen nach der Behandlung ein Rückgang der Nahrungsaufnahme und der Körpergewichtszunahme beobachtet wurde. Ähnliche Anzeichen von Gewichtsverlust und verminderter Nahrungsaufnahme wurden bei Ratten in der höchsten Dosis von 2000 mg/kg beobachtet. Im Gegensatz dazu wurden bei Hunden in allen Dosisstufen (ab 300 mg/kg) gastrointestinale Effekte beobachtet.

Obwohl die Studien nicht GLP-konform sind, liefern sie begrenzte Informationen in Bezug auf die möglichen Auswirkungen einer Überdosierung.

Toxizität nach wiederholter Gabe

Für ein Therapeutikum, das für eine Verabreichungsdauer von bis zu 2 Wochen indiziert ist, wird gemäß ICH M3 (R2) eine einmonatige Studie sowohl bei Nagetieren als auch bei Nicht-Nagetieren erwartet. Daher entspricht die Dauer der vorgelegten Studien den Erwartungen für die vorgeschlagene Behandlung über 5 Tage.

In der 28-Tage-Studie an Ratten wurde die Testsubstanz im Allgemeinen gut vertragen, und die Ergebnisse beschränken sich auf ein geringfügig niedrigeres Körpergewicht und eine geringere Nahrungsaufnahme bei männlichen Tieren in der Höchstdosis von 500 mg/kg in den ersten Behandlungswochen. Des Weiteren wurde eine Erhöhung des Lebergewichts bei 500 mg/kg beobachtet. Darüber hinaus wurde diese Beobachtung in der anschließenden 13-wöchigen Studie nicht gemacht, es wird jedoch darauf hingewiesen, dass in der Klinik ein Anstieg der Transaminasen beobachtet wurde. Die Exposition bei dieser Dosis entspricht einem 7,8-fachen bzw. 4,2-fachen Sicherheitsabstand für männliche Ratten und weibliche Ratten im Vergleich zu der erwarteten klinischen Exposition bei 800 mg Q12H.

In der anschließenden 13-wöchigen Studie an Ratten wurde 1000 mg/kg als höchste Dosisgruppe oral verabreicht, ohne dass eine Erholungsgruppe eingeschlossen wurde. In dieser Studie konnten deutliche Auswirkungen auf das Körpergewicht festgestellt werden, insbesondere bei den männlichen Ratten, welche in allen Dosisstufen und in dosisabhängiger Weise auftraten. Die Wirkung war bei weiblichen Tieren weniger ausgeprägt und wurde nur in

den mittleren und hohen Dosisgruppen beobachtet. Die Abnahme der Körpergewichtszunahme korrelierte mit einem leichten Rückgang der durchschnittlichen Nahrungsaufnahme. Außerdem waren Auswirkungen auf Knorpel und Knochen festzustellen, die bei Dosen ≥ 500 mg/kg beobachtet wurden. Dazu gehörte eine Zunahme der Dicke des Wachstumsknorpels der Epiphyse der langen Knochen und der Kniescheibe. Im Oberschenkelknochen und in der Tibia war bei 1000 mg/kg bei den männlichen Tieren die erhöhte Dicke mit einer verringerten Osteogenese und einem verringerten trabekulären Knochen in der Metaphyse verbunden. Zusätzlich zu diesen Befunden in den langen Knochen wurden bei männlichen Tieren bei Dosen ≥ 500 mg/kg Veränderungen der Chondrozytenverteilung in der Matrix des Knorpels der Luftröhre festgestellt. Da es keine Erholungsgruppen gab, liegen keine Informationen über die mögliche Reversibilität dieser Befunde vor. Solche Wirkungen wurden in der vorangegangenen 28-Tage-Studie nicht beobachtet, so dass die Wirkungen möglicherweise erst bei längerer Behandlungsdauer auftreten könnten. Darüber hinaus waren die verwendeten Ratten zum Zeitpunkt des Beginns der 13-wöchigen Studie nur 5 Wochen alt, im Vergleich zu 8-9 Wochen, was sich ebenfalls auf die Beobachtungen ausgewirkt haben könnte. Das Wachstum der Röhrenknochen ist bei jüngeren Ratten aktiver als bei älteren Ratten (Zoetis et al., 2003). Wenn man außerdem bedenkt, dass die vorgeschlagene Indikation nur für Erwachsene gilt, bei denen die Knochenwachstumsplatten bereits geschlossen sind, sind die Ergebnisse wahrscheinlich von begrenzter Bedeutung für die 5-tägige Behandlung in Patienten mit abgeschlossenem Knochenwachstum. Die Auswirkungen auf die Luftröhre waren zudem minimal und hatten keine funktionellen Folgen. Auf der Grundlage der Knochen-/Knorpelbefunde wurde der NOAEL-Wert auf 150 mg/kg bei männlichen Ratten (0,7-facher Expositionsabstand) und 500 mg/kg bei weiblichen Ratten (3,3-facher Expositionsabstand) festgelegt.

In der 28-Tage-Studie an Beagle-Hunden wurden signifikante Toxizitäten beobachtet, die eine Unterbrechung der Verabreichung in den mittleren und höchsten Dosisgruppen von 17 und 50 mg/kg an den Tagen 12/14 bzw. 21/22 aufgrund von ausgeprägtem Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und kritischen hämatologischen Befunden erforderlich machten. Bei der Nekropsie wurde in diesen Gruppen vor allem eine Verfärbung des Magen-Darm-Trakts festgestellt, die auf eine Blutung infolge einer Thrombozytopenie zurückzuführen war. Der Schweregrad der makroskopischen und mikroskopischen Befunde schien dabei dosisabhängig zu sein. Die hämatologischen Befunde deuteten auf Veränderungen des Knochenmarks hin, die alle hämatopoetischen Zelllinien betrafen und bei Dosen ≥ 17 mg/kg hämatologische Anomalien (einschließlich der Gesamtzahl der Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophilen, Retikulozyten, Erythrozyten und Thrombozyten) zur Folge hatten. Die Auswirkungen auf die blutbildenden Zellen verschlimmerten sich mit zunehmender Behandlungsdauer, wobei die schwersten Auswirkungen je nach Dosis zwischen 14 und 21 Behandlungstagen auftraten. Bei der mittleren Dosis von 17 mg/kg gab es einige Anzeichen für eine Reversibilität der Auswirkungen auf das Knochenmark nach Beenden der Behandlung. Es wurden keine Auswirkungen auf Knochen oder Knorpel wie bei Ratten festgestellt.

Die Unterbrechung der 28-tägigen Toxizitätsstudie für 2 Dosen wird kritisch gesehen. Da die niedrige Dosis sowohl als NOAEL als auch als MTD definiert wurde, war es zusätzlich zu den nicht verfügbaren Sicherheitsabständen zur Humandosis nicht möglich, andere als hämatologische Toxizitäten beim Hund zu identifizieren. In Anbetracht der fehlenden Informationen über mögliche Off-Target-Effekte sollte dies zu einem späteren Zeitpunkt berücksichtigt werden.

Wie bereits erörtert, wurde bei der Verabreichung von Molnupiravir bei Hunden im Vergleich zu Ratten eine wesentlich stärkere Toxizität festgestellt, obwohl die Dosierung bei Ratten höher und die Behandlungsdauer länger war. Zudem sind die Expositionswerte für NHC und NHC-TP im Knochenmark nach wiederholter Verabreichung von Molnupiravir bei Hunden nicht angegeben. Die Grundlage für die unterschiedliche Empfindlichkeit der verschiedenen Tierarten ist ebenfalls unklar. Der Antragsteller hat jedoch keine Erörterung der Unterschiede in der Empfindlichkeit zwischen den Arten vorgelegt und sollte dies nachholen. Es sei darauf hingewiesen, dass die Expositionswerte für NHC und NHC-TP im Knochenmark nur bei Ratten quantifiziert wurden. Die ausgeprägten Auswirkungen auf das Knochenmark, die bei Hunden beobachtet wurden, waren bei Ratten nicht erkennbar und wurden bisher in der Klinik nicht beobachtet (siehe klinischer Abschnitt).

Genotoxisches Potential

Molnupiravir wurde *In vitro* und *In-vivo* auf sein genotoxisches Potential geprüft. Der aktive Metabolit von Molnupiravir, NHC, wurde nur in einem nicht GLP-konformen bakteriellen Rückmutationstest (AMES-Test) geprüft. Die Prüfung von Molnupiravir umfasst einen *In-vitro*-Ames Test, einen *In-vitro* Mikrokerntest in einer humanen Lymphoblastoid-Zelllinie (TK6), einen *In-vivo*-Mikrokerntest mit oraler Gabe in Sprague-Dawley Ratten, einen Pig-a *In-vivo*-Mutationstest in Sprague-Dawley Ratten und einen *In-vivo*-Mutationstest in Big-Blue®-transgenen F344 Ratten.

Bakterielle Rückmutationstests

Ein nicht GLP-konformer Ames-Test wurde mit NHC durchgeführt. NHC zeigte im *E. coli* WP2 *uvrA*-Stamm in allen mit NHC behandelten Platten höhere Revertantenwerte als in der Kontrolle. Ab 5 µg waren die Werte auch statistisch signifikant und stiegen dosisabhängig bis auf Werte im Bereich (ohne Stoffwechselaktivierung) und deutlich über (mit Stoffwechselaktivierung) der Positivkontrolle.

Ein GLP-konformer Ames-Test wurde mit Molnupiravir durchgeführt. Molnupiravir wurde im *E. coli* WP2 *uvrA*-Stamm sowie im *Salmonella typh.* TA102-Stamm, der in der Studie mit NHC nicht getestet wurde, dosisabhängig positiv. Die Werte waren in allen getesteten Dosierungen statistisch signifikant und stiegen dosisabhängig bis auf Werte im Bereich der Positivkontrolle (ohne Stoffwechselaktivierung) und mit Stoffwechselaktivierung in *E. coli* WP2 *uvrA* bis zum 9-fachen der Positivkontrolle. Im Gegensatz zu NHC verringerte die Stoffwechselaktivierung die Dosis, bei der Mutagenität auftrat. Molnupiravir als auch sein aktiver Metabolit in Säugetieren, NHC, sind

potente Mutagene im bakteriellen Rückmutationstest (AMES-Test). NHC wird durch Kinasen zum Triphosphat NHC-TP umgebaut, das in die virale RNA eingebaut wird und dort mutagen wirkt.

Der Antragsteller argumentiert, dass die hohe Potenz für die bakterielle Mutagenität wahrscheinlich auf den Einbau des NHC-TP in die bakterielle DNA zurückzuführen ist. NHC-TP ist ein Ribonukleotid und kein Desoxy-Ribonukleotid, so dass nicht zu erwarten ist, dass das Ribonukleotid NHC selbst in vivo signifikant in die DNA eukaryontischer Zellen eingebaut wird, da in den *In-vivo*-Studien in Ratten nach Interpretation des Antragstellers keine Anzeichen für Mutagenität gefunden wurden. Dies kann allerdings ohne hinreichende Daten nur als Annahme gesehen werden. Für eine Kinetik, die eine quantitative Abschätzung, bei welchen Dosen kein Einbau stattfindet, erlauben würde, werden keine Daten geliefert. DNA-Polymerasen diskriminieren mit unterschiedlicher Effizienz Ribonukleotide, so dass anzunehmen ist, dass die Konkurrenz mit Desoxyribonukleotiden wahrscheinlich ein sehr wichtiger Faktor ist und mit steigender Ribonukleotid-Konzentration auch die Wahrscheinlichkeit für einen Einbau in die DNA steigt. Zudem können Ribonukleotide von zellulären Ribonukleotid-Reduktasen zu Desoxyribonukleotiden umgebaut werden, die wahrscheinlich undiskriminiert in die DNA eingebaut werden (Williams et al. 2016 Nat. Rev. doi:10.1038/nrm.2016.37). Mögliche interspezies- und interindividuelle Unterschiede in der Kapazität der Ribonukleotid-Reduktase können hier zusätzlich zu signifikanten Unterschieden führen.

Mutationstests in Säugerzellen

Eine publizierte Studie (Zhou et al. J Infect Dis. 2021. doi: 10.1093/infdis/jiab247) zeigt, dass NHC in einem Nagerzellkulturmodell (CHO-K1-Zellen) dosisabhängig Mutationen auslöst. In diesem modifizierten Hypoxanthin-Phosphoribosyltransferase (HPRT)-Genmutationstest stellen die Autoren fest, dass NHC im HPRT-Mutagenese-Test mutagen wirkt, bei Expositionen die auch bei klinischer Behandlung erreicht werden. Als Mechanismus wird angenommen, dass NHC von der Wirtszelle durch die Ribonukleotidreduktase in die 2'-Desoxyribonukleotidform umgewandelt und dann in die DNA eingebaut wird, was zur Mutagenese in den Zellen führt. Die Studie ist jedoch Nicht-GLP-konform und verwendet ein nicht standardisiertes Studiendesign mit einer Behandlungsdauer von 32 Tagen. Typisch für solche Mutationstests in Säugerzellen ist eine Exposition von 3-6 Stunden gemäß der OECD-Richtlinie. Ebenso fehlt jegliche Information über die Quelle des verwendeten NHCs und seines Reinheitsgrads. Die lange Expositionszeit würde allerdings für eine relativ niedrige Umwandlungsrate durch Ribonukleotid-Reduktase bzw. einen relativ geringen Einbau von NHC-TP in die DNA bei den verwendeten Dosen sprechen, so dass möglicherweise längere Behandlungszeiten notwendig sind um einen mutagenen Effekt zu messen.

In-vitro-Test auf Chromosomenschäden in Säugerzellen (In-vitro-Mikronukleustest)

Der *In-vitro*-Mikrokerntest wurde in der humanen Zelllinie TK6 mit Konzentrationen von bis zu 330 µg/ml durchgeführt. Das entspricht der Höchstkonzentration von 1 mM gemäß der OECD-

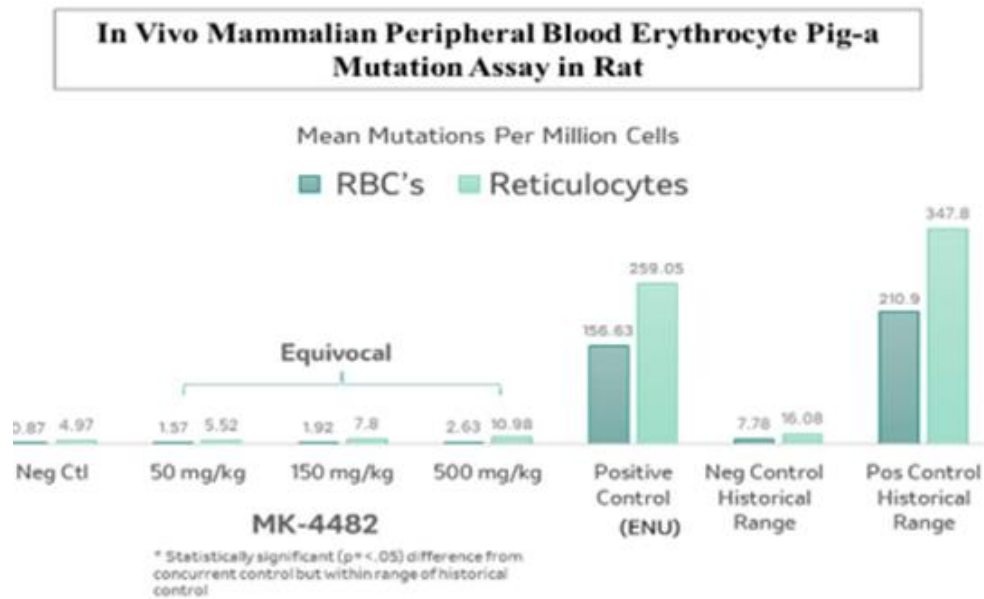
Richtlinie 487 und liegt deutlich über der vorhergesagten $C_{\max}$ von 10,8 μM bei der vorgeschlagenen klinischen Dosis von 2 mal 800 mg pro Tag. Unter den Bedingungen der Studie wurde für Molnupiravir keine Erhöhung an mikrokernhaltigen Zellen festgestellt. Die Positivkontrollen waren erwartungsgemäß positiv.

In-vivo-Mikrokerntest in Sprague-Dawley Ratten

Molnupiravir wurde in einem *In-vivo*-Mikrokerntest in Sprague Dawley Ratten mit einer Dosierung von bis zu 2000 mg/kg per oral an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Bis zur Höchstdosis von 2000 mg/kg wurde keine Zunahme von mikrokernhaltigen Zellen in den Behandlungsgruppen gemessen. Die Studie beinhaltet keine Toxikokinetikmessungen für die Testsubstanz. Auswirkungen auf die Körpergewichtszunahme und die Nahrungsaufnahme wurden sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Tieren festgestellt und als Hinweis auf ausreichende Exposition des Zielorgans gewertet. Bis zur Höchstdosis wurden jedoch keine Anzeichen für eine Knochenmarkstoxizität festgestellt.

In-vivo Pig-a Mutationstest in Sprague-Dawley Ratten

Zur Abklärung der *In-vivo*-Relevanz der Mutagenität in den bakteriellen Rückmutationstests wurde eine *In-vivo*-Mutations-Studie im Säugetier durchgeführt. Molnupiravir wurde im Phosphatidyl-Inositol-Glykan-Klasse-A-Gen-Mutationstests (Pig-a) an zirkulierenden Bluterthozyten (RBC) und Retikulozyten (RET) bei Ratten nach täglicher, peroraler Verabreichung von 50, 150 oder 500 mg/kg über 28 Tage untersucht. Bei keiner der mit Molnupiravir behandelten Gruppen wurde eine wesentliche Verringerung der %RETs im Vergleich zur Negativkontrolle beobachtet. Molnupiravir war nach täglicher oraler Verabreichung von bis zu 500 mg/kg/Tag über 28 aufeinanderfolgende Tage in männlichen Ratten nicht zytotoxisch im Knochenmark. Statistisch signifikante Unterschiede zu den Kontrollen wurden bei allen Dosisstufen für mutierte RBCs und bei der höchsten Dosis von 500 mg/kg für mutierte RETs festgestellt (Abbildung 1). Obwohl die Rate mutierter Zellen dosisabhängig anstieg, war ein Trendtest negativ. Da der Trendtest negativ war und die gemessenen Werte innerhalb des Bereichs der historischen Kontrollen lag, wurde die Studie in Übereinstimmung mit den Richtlinien als widersprüchlich (equivocal) eingestuft.



ENU= N ethyl-N-nitrosourea; MK-4482=Molnupiravir or MOV; Neg Ctl = Negative Control; Pos=Positive; RBCs = Red blood cells

Abbildung 1: *In-vivo* Pig-a Test in RETs und RBCs der Ratte mit Molnupiravir

Bei diesem Testprotokoll ist anzumerken, dass der Bereich der historischen Negativkontrolle mit $> 10 \times 10^{-6}$ für den Test mehr als doppelt so hoch ist, wie im Vergleich zu Referenzpublikationen für das Testmodell (z.B. Gollapudi et al. Mut. Res. 783 (2015) 23-35). Im Pig-a Mutationstest wurden ebenfalls keine Toxikokinetikdaten erhoben. Die potentielle Exposition wurde aus der 4 Wochen-Toxizitätsstudie in Ratten abgeleitet. Auf der Grundlage der Daten aus dieser 4 Wochen-Toxizitätsstudie wurde von einer 14 bis 15-fach höheren C_{max} bei der höchsten Dosierung im Vergleich zur klinischen Exposition bei der empfohlenen Tages-Dosis ausgegangen.

In-vivo-Mutationstest in Big Blue® transgenen F344 Ratten

Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse des Pig-a-Mutationstests wurde ein zusätzlicher *In-vivo*-Mutationstest in Big Blue® transgenen F344-Ratten am cII-Locus durchgeführt. Dosen von 0 (Vehikelkontrolle), 50, 150 und 500 mg/kg/Tag wurden 28 Tage lang täglich peroral verabreicht. Die Probennahme erfolgte an Tag 31. Alle Kriterien für einen validen Test wurden erfüllt. Untersucht wurde die Mutagenität im Knochenmark und in der Leber. Weder in der Leber noch im Knochenmark wurde ein signifikanter Anstieg der Mutationshäufigkeit festgestellt. Eine mutagene Wirkung in diesen Geweben kann unter den Bedingungen des Tests ausgeschlossen werden. Es wurden auch in dieser Studie keine Expositionsdaten gemessen. In der höchsten Dosisgruppe wurden klinische Auffälligkeiten bei zwei Tieren sowie eine Reduktion des Körpergewichts bei allen Tieren festgestellt und als Ausweis für ausreichende Exposition angesehen.

Obwohl in diesem Test die Mutationsrate in allen Gewebe gemessen werden kann, wurde keine Begründung für die Auswahl der untersuchten Gewebe angegeben. Dies ist insbesondere im Zusammenhang mit der unterschiedlichen Exposition der einzelnen Organe kritisch zu sehen. In

Pharmakokinetikstudien in Ratten aber auch anderen Spezies sind die Konzentrationen teilweise erheblich unterschiedlich. Die Leber ist in Ratten in einer 7 Tages-peroral-Studie an Tag 7 nach Gabe zwischen 40 und 10-fach niedriger gegen NHC exponiert als die Milz. Für das Knochenmark jedoch fehlen die Abgaben. Für eine verlässliche Beurteilung der Validität der Studie hinsichtlich der Relevanz des negativen Ergebnisses sind deshalb zusätzliche Angaben zum Vergleich der Expositionen der verschiedenen Organe notwendig.

Zusammenfassung

NHC, der aktive Metabolit von Molnupiravir, ist als Antimetabolit und Ribonukleotidanalogen als potentiell mutagen vor allem für RNA-Genom-basierte Pathogene anzusehen. Aufgrund des humanrelevanten Mechanismus ist aber auch bei Säugerorganismen von einer mutagenen Aktivität bei entsprechend hoher Dosierung auszugehen. In Bakterien wird es offenbar hocheffizient in die DNA eingebaut. In Säugerzellen gibt es Hinweise auf eine mutagene Aktivität bei Behandlungszeiten von >30 Tagen bereits in niedrigen Expositionen. Ein Genotoxizitätstest in Säugerzellen mit kurzzeitiger (27h) Exposition war auch in hohen Dosen unauffällig. In vivo zeigten zwei Mutationstests bei 28 tägiger Behandlung einmal ein widersprüchliches Ergebnis, bei sehr hohen Werten für die historische Negativkontrolle und einmal ein negatives Ergebnis bei allerdings nicht begründeter Auswahl der getesteten Gewebe. Hier bleiben signifikante Unsicherheiten aufgrund fehlender Informationen zu den am höchsten exponierten Organen wie der Milz. Auf der Grundlage der Gesamtheit der Daten kann deshalb ein mutagenes Potential im Säuger derzeit nicht ausgeschlossen werden. Proliferierendes Gewebe ist prinzipiell empfindlicher für die Entwicklung von Mutationen und vulnerabler als ausdifferenzierte Zellen. Deshalb sollte bei Schwangeren und bei Kindern unter 18 Jahren eine Behandlung möglichst vermieden werden und nur bei klarem Überwiegen des klinischen Nutzens erfolgen. Eine Kontrazeption ist zum derzeitigen Wissensstand für beide Geschlechter empfehlenswert. Bei welchen Dosierungen und Behandlungsdauern ein mutagenes Potential auftreten könnte, kann aus den Daten aufgrund der fehlenden Informationen nicht sicher abgeleitet werden. Das Risiko, dass ein mutagenes Potential bei kurzer Behandlungsdauer auftritt, ist wahrscheinlich gering, allerdings sollten aufgrund der bestehenden Unsicherheiten zunächst nur Patienten mit entsprechenden klinischem Nutzen, d.h. mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen kritischen Verlauf der Covid-19 Infektion behandelt werden. Dies betrifft vor allem ältere Menschen und Menschen mit Risikofaktoren wie z.B. Immunsuppression.

Kanzerogenes Potential

Bislang wurden keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt. In Anbetracht der Begrenzung der Behandlung auf ältere Patienten und der Behandlungsdauer auf 5 Tage erscheint dies akzeptabel. Das Fehlen von Kanzerogenitätsstudien ist im Einklang mit den Empfehlungen der ICH S1A für Medikamente mit einer Gesamtanwendungsdauer von unter 6 Monaten. Die mikroskopischen

Befunde aus den allerdings zeitlich begrenzten Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung weisen bisher nicht auf präneoplastische Veränderungen hin.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es liegen keine Daten beim Menschen zum Einfluss von Molnupiravir auf die männliche und weibliche Fertilität vor.

Separate Tierstudien an Ratten zur männlichen und weiblichen Fertilität wurden mit Molnupiravir in oralen Dosen von bis zu 500 mg/kg/Tag durchgeführt. In beiden Studien wurden keine Auswirkungen auf Fertilitätsparameter oder die frühe fötale Entwicklung festgestellt. Die Studie zur männlichen Fertilität umfasste keine Untersuchung der Spermienparameter. Untersuchungen zur Toxikokinetik wurden in beiden Studien durchgeführt. Diese zeigten, dass die männlichen Tiere bei der Höchstdosis von 500 mg/kg eine etwa dreifach höhere Exposition als die weiblichen Tiere aufwiesen. Klinische, jedoch nicht schädliche Auswirkungen auf das Gewicht und die Nahrungsaufnahme wurden in der Studie bei den männlichen Tieren nur bei der höchsten Dosis festgestellt. Die beim NOAEL von 500 mg/kg in den Studien zur Fertilität ermittelten Sicherheitsabstände zur Exposition beim Menschen bei der vorgesehenen Dosierung von 800 mg Q12H betragen, basierend auf den NHC-AUC-Werten, betrugen 6,1-fach zu den männlichen und 2,1-fach zu den weiblichen Tieren.

Es gibt keine Daten am Menschen zum Einfluss von Molnupiravir auf die embryo-fetale Entwicklung. Tierstudien wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt.

In einer vorläufigen EFD-Studie an Ratten wurde bei der höchsten Dosis von 1000 mg/kg eine signifikante maternale Toxizität mit Körpergewichtsverlusten festgestellt, die zur vorzeitigen Terminierung von 2 weiblichen Ratten an GD10 führte. Bei dieser Dosis wurde ein Anstieg der Postimplantationsverluste (22,0 % gegenüber 6,3 % bei den Kontrollen) sowie ein verringertes Körpergewicht der Föten (26,4 % bei den männlichen und 23,5 % bei den weiblichen Tieren) festgestellt. Darüber hinaus wurden Missbildungen der inneren Organe und des Skeletts festgestellt, die anormale und/oder kleine Augen/Augenhöhlen, fehlende Nieren, Rippenfehlbildungen sowie Fehlbildungen der Brust- und Lendenwirbel umfassten. Bei der niedrigeren Dosis von 500 mg/kg wurde ein vermindertes fetales Körpergewicht beobachtet, ohne dass Postimplantationsverluste oder Molnupiravir-bedingte Missbildungen festgestellt wurden.

Aufgrund der in der vorläufigen Studie festgestellten maternalen Toxizität wurde in der definitiven Studie zur EFD 500 mg/kg als Höchstdosis verwendet. In keiner Dosisgruppe wurden Molnupiravir-bedingte Missbildungen beobachtet. Die einzige festgestellte Entwicklungstoxizität war ein vermindertes fetales Gewicht bei der höchsten Dosis (13 % bei männlichen und 11 % bei weiblichen Tieren), was mit den Auswirkungen vergleichbar ist, die bei derselben Dosis in der vorläufigen Studie beobachtet wurden. Maternale Toxizität (Auswirkungen auf das mütterliche Körpergewicht und die Nahrungsaufnahme) zeigte sich bei der höchsten Dosis von 500 mg/kg.

Toxikokinetische Untersuchungen wurden bei beiden Studien an Ratten durchgeführt, allerdings waren diese in der definitiven Studie bei der 500 mg/kg Dosisgruppe aufgrund fehlerhafter

Probenvolumen nicht berechenbar. Die in der definitiven Studie bei 100 und 250 mg/kg gemessenen Expositionen sind jedoch weitgehend mit denen der DRF-Studie vergleichbar, so dass die Expositionswerte dieser Studie herangezogen werden können. Der NOAEL für die maternale und entwicklungsbedingte Toxizität betrug 250 mg/kg, was einem Sicherheitsabstand von 0,8-fach zur AUC-basierten NHC-Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosierung (RHD) von 800 mg Q12H entspricht. Die Auswirkungen auf das fötale Gewicht traten bei einem 2,9-fachen Sicherheitsabstand und die Postimplantationsverluste und Missbildungen bei einem 7,5-fachen Sicherheitsabstand auf (beide basierend auf der TK aus der vorläufigen Studie).

Bei Kaninchen wurde in der vorläufigen EFD-Studie eine maternale Toxizität bei der höchsten Dosis von 1000 mg/kg festgestellt, die sich ebenso, wie bei der Ratte in Auswirkungen auf das Körpergewicht und die Nahrungsaufnahme zeigte. Darüber hinaus wurde bei dieser Dosis eine verringerte Fäkalienausscheidung festgestellt. Eine Entwicklungstoxizität wurde bei keiner Dosis festgestellt. Basierend auf den Befunden der vorläufigen Studien wurde in der definitiven Studie eine Höchstdosis von 750 mg/kg verwendet. In dieser Studie wurde bei Dosen ≥ 400 mg/kg KG maternale Toxizität festgestellt (Auswirkungen auf das Körpergewicht, die Nahrungsaufnahme und die Fäkalienausscheidung). Der NOAEL für maternale Toxizität wurde für die niedrigste Dosierung von 125 mg/kg festgelegt. Molnupiravir-bedingte Auswirkungen auf die embryo/fetale Entwicklung beschränkten sich auf eine Verringerung der fötalen Lebendgewichte (10 % bzw. 8,5 % bei männlichen und weiblichen Tieren) bei der Höchstdosis von 750 mg/kg. In dem vorgelegten Studienbericht (Studie TT #21-7010; Tabelle 9) wird jedoch eine erhöhte Anzahl von viszeralen Missbildungen in der 750 mg/kg-Gruppe bei 6 Föten aus 6 verschiedenen Würfen im Vergleich zu 2 in der Kontrollgruppe festgestellt. Auch wenn die Effekte nicht signifikant sind, wurde bei 2/6 dieser Fehlbildungen ein Fehlen der Nieren gezeigt, was auch in der Studie an Ratten festgestellt wurde. Ebenso zeigt sich in der Studie ein, im Vergleich zur Kontrollgruppe, nicht signifikanter Anstieg von Postimplantationsverlusten in der 750 mg/kg Gruppe (1,4 % versus 2,8 %) der im oberen Bereich der historischen Kontrolldaten lagen. Da jedoch ähnliche Befunde auch in der vorläufigen EFD-Studie bei der Ratte gesehen wurden, kann im Gegensatz zur Einschätzung des Antragstellers, ein Molnupiravir-bedingter Effekt derzeit nicht ausgeschlossen werden. Die Sicherheitsabstände beim NOAEL für die maternale Toxizität von 125 mg/kg und beim NOAEL für die Entwicklungstoxizität von 400 mg/kg betragen das 1,5-fache bzw. das 6,5-fache der Exposition beim Menschen bei der RHD basierend auf den AUC-Werten. Bei einer Dosis von 750 mg/kg ergibt sich ein 18-facher Sicherheitsabstand. Untersuchungen zum plazentaren Transfer von NHC und zur embryo/fetalen Exposition liegen nicht vor.

Studien zur pränatalen und postnatalen Entwicklung sind derzeit noch nicht abgeschlossen.

Es wurden keine Studien am Tier zum Übergang von Molnupiravir oder NHC in die Muttermilch durchgeführt und der Einfluss von Molnupiravir auf die Laktation wurde nicht untersucht. Ebenfalls ist nicht bekannt, ob Molnupiravir oder NHC beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Schlussfolgerung:

Molnupiravir führte bei Ratten nach Verabreichung während der Organogenese zu Embryolethalität und Teratogenität bei Expositionen, die mit einem Sicherheitsabstand von nur 2,6-fach zum Menschen bei der empfohlenen Dosierung von 800 mg Q12H verbunden ist. Derartige Befunde, wenn auch nicht signifikant, wurden auch beim Kaninchen in der höchsten Dosierung (Sicherheitsabstand zum Menschen 6,5-fach) gesehen. Sowohl bei der Ratte, als auch beim Kaninchen zeigten sich unerwünschte Effekte auf die Entwicklung in Form eines verzögerten fötalen Wachstums bei Expositionen mit Sicherheitsabständen von 0,8-fach bzw. 6,5-fach zum Kaninchen zu der beim Menschen bei der empfohlenen Dosierung von 800 mg Q12H. Auch wenn die beobachteten Effekte mit einer Toxizität für die Muttertiere einhergingen, kann ein Molnupiravir-bedingter Effekt nicht ausgeschlossen werden. Bei Molnupiravir handelt es sich um ein Nukleosid-Analogon, welches mittels der RNA-abhängigen RNA Polymerase in die neue RNA-Kette von SARS-COV-2 eingebaut wird und hier zur Anhäufung von Mutationen im viralen Genom und Hemmung der Replikation führt. Ob Molnupiravir neben der viralen RNA, auch in die menschliche RNA oder DNA eingebaut wird, ist derzeit nicht bekannt. Auf Grundlage der Untersuchungen zur Mutagenität, kann ein genotoxisches Potential von Molnupiravir allerdings derzeit nicht ausgeschlossen werden.

Auf Basis der derzeit vorliegenden nicht-klinischen und klinischen Erkenntnisse und unter Berücksichtigung der GUIDELINE ON RISK ASSESSMENT OF MEDICINAL PRODUCTS ON HUMAN REPRODUCTION AND LACTATION: FROM DATA TO LABELLING (EMA/CHMP/203927/2005) wird empfohlen, für die Anwendung von Molnupiravir während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne ausreichenden Verhütungsschutz eine Kontraindikation auszusprechen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Anwendung und für nachfolgenden 4 Tage effektive kontrazeptive Maßnahmen ergreifen. Da die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva unter Molnupiravir-Behandlung nicht untersucht wurde, sollten Barrieremethoden als zusätzliche Form der Empfängnisverhütung angewendet werden. Ebenfalls sollte vor Anwendung ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Anwendung und für 3 Monate danach kein Kind zeugen, da ein mögliches mutagenes Risiko auf die Keimzellen nicht untersucht wurde und nicht ausgeschlossen werden kann. Stillende Frauen sollten das Stillen für die Zeit der Anwendung und für nachfolgenden 4 Tage unterbrechen, da nicht bekannt ist, ob Molnupiravir und/oder dessen Metaboliten in die Muttermilch übergehen und ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden kann.

Lokale Verträglichkeit

Die lokale Verträglichkeit wurde im Rahmen der Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung an Mäusen, Ratten und Hunden bewertet. Die in den Hundestudien beobachteten signifikanten Probleme mit dem Magen-Darm-Trakt wurden als sekundär zu der, bei dieser Tierart beobachteten Thrombozytopenie, angesehen. Es wurden zusätzliche Studien zur Augen- und

Hautreizung durchgeführt, die zeigten, dass Molnupiravir in beiden Fällen eine (sehr) leicht irritative Substanz ist; angesichts des oralen Verabreichungswegs ist die Bedeutung dieser Ergebnisse jedoch begrenzt.

Phototoxizität

Sowohl Molnupiravir als auch NHC absorbieren Licht zwischen 290 und 700 nm mit einem MEC $> 1000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Es wurde ein Photoreaktivitätstest unter Verwendung eines Assays zur Erzeugung von ROS durchgeführt. Weder Molnupiravir noch NHC erzeugten bei einer wässrigen Konzentration von 200 μM ROS und wurden in Übereinstimmung mit ICH S10 als nicht photoreaktiv eingestuft.

Verunreinigungen

Die vorgeschlagenen Grenzwerte für NHC sind dadurch gerechtfertigt, dass es sich bei allen Tierarten um einen Hauptmetaboliten handelt. Darüber hinaus wird EIDD-2960, das vorletzte Zwischenprodukt in der Wirkstoffsynthese, bis zu einem Gehalt von 0,22 % qualifiziert, basierend auf einem Dosierungsschema von 800 mg Q12H und den beobachteten Dosen in jenen Chargen, die in den nicht-klinischen Toxizitätsstudien verwendet wurden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das zur Verfügung gestellte nicht-klinische Programm für dieses Verfahren und eine Anwendung über 5 Tage in Erwachsenen als ausreichend angesehen wird.

Zusammengefasst wird das nicht-klinische pharmakologisch/toxikologische Programm im Rahmen dieses Verfahrens als adäquat erachtet, um eine indikationskonforme Anwendung über 5 Tage zu unterstützen.

Klinik

Pharmakokinetik

Daten zur Pharmakokinetik (PK) wurden in einer klinischen Phase 1 Studie mit aufsteigenden Einzeldosen und aufsteigenden Mehrfachdosen an gesunden Studienteilnehmern und in geringerem Umfang auch in den klinischen Wirksamkeitsstudien bei COVID-19 Patienten erhoben. Für Handlungsempfehlungen zum Vorgehen bei versäumten Dosen liegen jedoch nur in geringerem Umfang Daten vor. Die vorgelegten Daten basieren auf PopPK Modellierungen und Simulationen der Plasmaspiegel von NHC bei einer Dosierung von 800 mg im Abstand von 2 Stunden. Unter den simulierten Bedingungen wurde gezeigt, dass die maximale Plasmakonzentration nach Einnahme der nächsten regulären Dosis, wenn die vorherige Dosis mit 10 Stunden Verspätung eingenommen wurde (d.h. 2 Stunden vor der nächsten regulären Dosis), im Vergleich zur nicht verspäteten Einnahme ca. 1,5-fach erhöht ist. Es liegen keine weiteren Modellierungen und/oder Simulationen zu anderen Zeitabständen für verspätet eingenommene Dosen vor. In der durchgeführten Phase 1 PK Studie an gesunden Studienteilnehmern wurden Dosen von bis

zu 1600 mg angewendet, jedoch liegen hierzu nur in sehr begrenztem Umfang Daten zur Sicherheit vor. Verlässliche Aussagen zur Sicherheit einer verspäteten Einnahme ausgelassener Dosen und den damit verbundenen Plasmaspiegelerhöhungen können daher zu diesem Zeitpunkt nicht getroffen werden, sodass ein Sicherheitsrisiko gegenwärtig nicht ausgeschlossen werden kann. Auch die verfrühte Einnahme der nächsten Dosis könnte zu einer möglicherweise sicherheitsrelevanten Steigerung der Plasmaspiegel führen. Im Artikel 5 (3) Verfahren der EMA wurde auf weitere Informationen bezüglich der Einnahme einer ausgelassenen Dosis bzw. einer doppelten Dosis verzichtet. Ohne diesbezügliche Hinweise in den Produktinformationstexten besteht jedoch das Risiko, dass ein Patient bei einer ausgelassenen Dosis eine doppelte Dosis nimmt und dadurch Plasmaspiegel erreicht, für die keine Daten zur Toxizität vorliegen und möglicherweise schwere Nebenwirkungen erleidet. Andersherum könnte ein Patient ohne Informationen aus Sorge vor Nebenwirkungen wenige Stunden nach der geplanten Einnahme auf die Einnahme einer weiteren Dosis verzichten. Auch wenn hierfür keine aussagekräftigen Daten vorliegen, erscheinen für diese Fälle Hinweise an den Patienten auf Basis einer Risikoabschätzung angebracht. Hierfür wird der Zeitpunkt 6 Stunden nach Einnahme als maßgeblicher Zeitpunkt für die Entscheidung gewählt, die Dosis nachzuholen oder auszulassen, da dieser die Mitte des Abstandes zwischen zwei Dosen im Abstand von 12 Stunden markiert. In Anbetracht der relativ kurzen Halbwertszeit von NHC ist zu erwarten, dass eine Erhöhung von C_{max} niedriger ausfällt, als die möglicherweise sicherheitsrelevante 1,5-fache Erhöhung, die für den Abstand von 2 Stunden zwischen zwei Dosen simuliert wurde. Diese zeitliche Mitte zwischen zwei Dosen im Falle einer versäumten Einnahme hat sich für eine Vielzahl anderer Antiviralia als gebräuchlicher Abstand für die oben genannte Entscheidung etabliert. Um ein zu starkes Absinken der Plasmaspiegel mit einem einhergehenden Verlust der Wirksamkeit zu vermeiden und dabei die mit einer Plasmaspiegelerhöhung verbundenen Risiken zu minimieren, wird daher empfohlen, den Patienten anzuraten die Einnahme der ausgelassenen Dosis so bald wie möglich nachzuholen, wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 6 Stunden zurückliegt, und dann die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehenen Einnahmezeitpunkt bereits 6 Stunden oder länger zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge einzunehmen. Zusätzlich sind Handlungsempfehlungen für Patienten, die nach der Einnahme von Lagevrio erbrechen, angebracht, da Erbrechen zu den üblichen COVID-19 Symptomen gehört. Aufgrund der schnelleren Absorption bei nüchterner Einnahme und der komplexen Differenzierung zwischen Absorption bei nüchterner Einnahme bzw. Einnahme mit der Nahrung wird eine konservative Handlungsempfehlung gemacht. Patienten sollten angewiesen werden, wenn sie innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Lagevrio erbrechen, die gesamte Dosis noch einmal einzunehmen. Wenn das Erbrechen später als 30 Minuten nach der Einnahme geschieht, sollte, um möglicherweise sicherheitsrelevante Steigerungen der Plasmaspiegel zu vermeiden, keine weitere Dosis eingenommen werden.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit basiert vor allem auf den Ergebnissen einer Zwischenauswertung der klinischen MOVE-OUT-Studie. Die MOVE-OUT Studie war eine doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Studie, die aus zwei Teilen bestand, Part 1 (Dosisfindung) und Part 2 (Phase-3 Studie).

In dieser Studie wurden ungeimpfte Erwachsene mit milden COVID-Symptomen und mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Erkrankungsverlauf untersucht. Einschlusskriterium für die Phase-III-Studie (Part 2) war eine diagnostizierte milde COVID-19-Erkrankung mit Symptombeginn innerhalb von 5 Tagen vor Randomisierung. Die Teilnehmer durften nicht geimpft sein und mussten ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf haben. Das erhöhte Risiko war definiert über: Alter über 60 Jahre, Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), Diabetes mellitus, aktive Krebserkrankung, schwere Herzerkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, bzw. weitere Vorerkrankungen bzw. Zustände mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf. Die Patienten wurde 1:1 randomisiert und erhielten entweder 800 mg Molnupiravir oder Placebo zweimal täglich über einen Behandlungszeitraum von 5 Tagen.

Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus

- Krankenhauseinweisung (≥ 24 Stunden Akutbehandlung in einem Krankenhaus oder einer ähnlichen Akuteinrichtung, einschließlich Notaufnahmen oder Einrichtungen, die zur Deckung des Bedarfs an stationären Behandlungsmöglichkeiten während der COVID-19-Pandemie eingerichtet wurden)
- oder Tod

jeweils erfasst bis Studientag 29 (nach Randomisierung).

Zwei sekundäre Endpunkte wurden definiert, um die Wirkung der Behandlung auf Anzeichen/Symptome im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Infektion und auf Veränderungen des klinischen Zustands zu dokumentieren, die anhand der 11-stufigen WHO-Ordinalskala bis zum 29. Tag gemessen wurden.

Die eingeschlossene Studienpopulation wies einen gleichen Anteil an weiblichen und männlichen Patienten auf und das Durchschnittsalter lag knapp über 40 Jahren. Nur 14 % der Teilnehmer waren über 60 Jahre alt. Die meisten Patienten (99,2 %) wiesen mindestens einen Risikofaktor für eine schwere COVID-19-Erkrankung auf, wobei Fettleibigkeit ($\text{BMI} \geq 30$) mit 76,5 % der häufigste war. Etwa 10% der Teilnehmer hatten bei Studienbeginn ein schweres Leiden und 14% Diabetes. Bei allen Patienten traten die Symptome innerhalb von 5 Tagen vor der Randomisierung auf, bei etwa der Hälfte innerhalb von ≤ 3 Tagen. Insgesamt waren zu Studienbeginn 18,2 % der Studienteilnehmer seropositiv. Es ist anzunehmen, dass die Seropositivität keine frühe Immunantwort darstellt, sondern dass diese Patienten bereits früher eine SARS-CoV-2 Infektion durchgemacht hatten.

. Keiner der Studienteilnehmer erhielt zu Studienbeginn zusätzlichen Sauerstoff.

Die Ergebnisse der Zwischenauswertung beruhen auf 762/775 (98,3 %) der randomisierten Patienten, davon 385 in der Molnupiravir 800 mg BID-Gruppe und 377 in der Placebo-Gruppe. Zehn Studienteilnehmer wurden von der Auswertung ausgeschlossen, weil sie keine Studienmedikation eingenommen hatten, und drei wurden vor der ersten Dosis ins Krankenhaus eingewiesen. Die Ergebnisse der Zwischenauswertung der Phase 3 MOVE-OUT-Studie belegen, dass Molnupiravir bei Einnahme innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn das Risiko für Krankenhauseinweisung oder Tod um etwa 50 Prozent senkte: 7,3 Prozent der Patienten (28/385), die Molnupiravir erhielten, wurden bis Tag 29 nach Einschluss in die Studie hospitalisiert, verglichen mit 14,1 Prozent, der mit Placebo behandelten Patienten (53/377); $p = 0,0012$. Im Durchschnitt verhinderte die Behandlung von Molnupiravir in jedem fünfzehnten Patienten einen Krankenhausaufenthalt. Bis Tag 29 wurden bei Patienten, die Molnupiravir erhielten, keine Todesfälle gemeldet, im Vergleich zu 8 Todesfällen bei Patienten, die Placebo erhielten. Alle berichteten Todesfälle ereigneten sich bei zuvor hospitalisierten Patienten.

Eine geplante Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts in der nur die COVID-19 bedingten Krankenhausaufenthalte oder Todesfälle bis zum 29. Tag bewertet wurden, zeigte eine ähnliche Verringerung von Krankenhauseinweisungen oder Tod (6,5 % für Molnupiravir gegenüber 13,3 % für Placebo). Die Ergebnisse einer weiteren geplanten Sensitivitätsanalyse, bei der diejenigen ausgeschlossen wurden, die weniger als 5 Dosen erhalten hatten oder die vor ihrer 5. Dosis hospitalisiert wurden oder starben, waren konsistent mit den Ergebnissen der primären Analyse. Die Kaplan-Meier-Kurve (Ereigniszeitanalyse) zeigte eine Trennung zwischen den Gruppen bei den Ereignissen des primären Endpunkts ab Tag 3. Der positive Effekt einer verminderten Hospitalisierung durch eine 5-tägige Therapie mit Molnupiravir konnte konsistent für alle untersuchten Risikofaktoren gezeigt werden.

In der seronegativen Mehrheit (basierend auf SARS-CoV-2-Nukleokapsid-Antikörpern) der Studienpopulation ergab die Analyse des primären Endpunkts Raten von 7,7 % für Molnupiravir und 17,1 % für Placebo (95% CI -14,9, -4,1). Im Gegensatz dazu konnte in der Untergruppe, die zu Studienbeginn seropositiv für SARS-CoV-2-Antikörper waren (etwa 18 % in jeder Gruppe), kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Prozentsatzes der Teilnehmer, die ins Krankenhaus eingewiesen wurden oder starben, gezeigt werden (2,9 % in beiden Gruppen).

Die meisten Teilnehmer (>98 %) in beiden Behandlungsgruppen hatten bei Therapiebeginn einen klinischen Status von 2 auf der WHO Ordinalskala. Die Mehrheit in beiden Behandlungsgruppen (66,3 %) verbesserte sich bis Tag 29 auf einen Wert von 0 (nicht infiziert; keine virale RNA nachgewiesen) oder 1 (asymptomatisch; virale RNA nachgewiesen).

In dieser ungeimpften Studienpopulation ist das Vorhandensein von Anti-N-Antikörpern zu Studienbeginn bei Personen, die innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn erkrankten, wobei die Hälfte innerhalb von 3 Tagen erkrankte, eher auf eine vorherige natürliche Infektion zurückzuführen als auf eine frühe primäre Immunreaktion auf die akute Episode. Eine vorangegangene natürliche Infektion könnte das Immunsystem vorbereitet haben und zu einer raschen Immun-

reaktion auf die erneute Infektion geführt, was zu einer niedrigen Progressionsrate in der Placebogruppe führte, die durch eine aktive Behandlung nicht weiter reduziert werden konnte. Daher ist das Ergebnis bei den seropositiven Ausgangspersonen plausibel.

Obwohl die Patienten zu Beginn der Studie nicht schwer erkrankt waren, deutet das Gesamtbild der Wirkung der Behandlung auf das Abklingen der Anzeichen und Symptome kurz nach Behandlungsbeginn auf einen gewissen Nutzen von Molnupiravir hin.

Molnupiravir war mit einer stärkeren Verringerung der SARS-CoV-2-RNA gegenüber dem Ausgangswert verbunden als Placebo an den Tagen 3 und 5, nicht jedoch zu späteren Zeitpunkten. Die nach dem SARS-CoV-2-RNA-Titer ($>10^6$ und $\leq 10^6$ Kopien/ml) stratifizierten Ergebnisse stimmten im Allgemeinen mit den Gesamtergebnissen für die mittlere Veränderung der SARS-CoV-2-RNA gegenüber dem Ausgangswert überein. Der prozentuale Anteil nicht nachweisbarer SARS-CoV-2-RNA in Nasen-Rachen Abstrichen durch qualitative PCR war zwischen den Behandlungsgruppen und unabhängig vom den SARS-CoV-2-RNA-Ausgangswerten vergleichbar.

Molnupiravir war mit einer höheren Mutationsrate im Vergleich zu Placebo (7,4 vs. 3,4) bei den Viren von Patienten mit gepaarten SARS-CoV-2-Virussequenzen zu Beginn der Behandlung und am fünften Tag verbunden. Die durchschnittliche Anzahl der Transversionsmutationen war in beiden Gruppen gering.

Sequenzierungsdaten bzgl. der Virusvarianten waren für 36 % der Studienteilnehmer verfügbar. Die häufigsten Virusvarianten bei Studienbeginn waren 21H (Mu, 35,0%), 21A (Delta, 22,4%) und 20J (Gamma, 22,4%). Auch wenn die Daten begrenzt sind, deuten diese zusammen mit den nicht-klinischen Daten darauf hin, dass Molnupiravir *in vitro* eine ähnliche Aktivität gegen die in der EU vorherrschende Delta-Variante aufweist wie gegen das "Wildtyp"-Virus.

Die Ergebnisse des ersten Teils der Studie MK-4482-002 (Part 1) deuten darauf hin, dass ein Nutzen von Molnupiravir sichtbar wird, wenn die Behandlung innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome begonnen wird, nicht jedoch später als 5 Tage nach Symptombeginn.

Im Fazit führt die Einnahme von Molnupiravir 800 mg BID innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der COVID-19 Symptome zu einer statistisch signifikanten Verringerung der Hospitalisierungs- oder Sterberate in der Population, die an der MOVE-OUT Studie Teil 2 teilnahm.

Unsicherheit bezüglich des Nutzens

Aufgrund des Zeitpunkts der Studiendurchführung waren die Studienpopulationen in MK4482-002 Teil 1 und 2 nicht gegen SARS-Cov-2 geimpft. Die Seropositivitätsraten bei Studienbeginn (nur auf der Grundlage von Anti-N-Antikörpern) legen nahe, dass weniger als ein Fünftel eine vorherige natürliche Infektion durchgemacht hatte.

Veröffentlichte Daten deuten darauf hin, dass seropositive Patienten nach Impfung seltener und weniger schwer an COVID-19 erkranken (d. h. Personen, die einen Impfdurchbruch erleiden, erholen sich tendenziell besser als ungeimpfte Personen mit COVID-19). Darüber hinaus zeigte MK4482-002 Teil 2, dass die Rate der Krankenhauseinweisungen oder Todesfälle bei den seropositiven Patienten zu Studienbeginn sehr niedrig und in der Molnupiravir- und der Placebogruppe

ähnlich war, was auf einen gewissen Schutz durch eine vorherige natürliche Immunisierung hindeutet. Daher ist es naheliegend, dass der Nutzen von Molnupiravir bei Geimpften geringer ausfallen dürfte als bei Ungeimpften. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass es keinen Nutzen gibt. Auf der Grundlage der Next-Generation Sequenzierungen der Proben, die in der MOVE-OUT Studie Teil 1 gewonnen wurden, erhöht die Behandlung mit Molnupiravir das Auftreten viraler Mutationen in SARS-CoV-2 in einer dosisabhängigen Weise, was mit dem Wirkmechanismus des Einbaus „falscher“ Basen in die virale RNA übereinstimmt. Dies wirft die Frage auf, ob auch Viren entstehen könnten, die auf eine Behandlung mit Molnupiravir nicht ansprechen, und die Mutationen aufweisen, welche erhebliche Auswirkungen auf die Wirksamkeit anderer Produkte zur Prävention oder Behandlung von COVID-19 haben könnten. Diese Frage anhand der verfügbaren Daten nicht beantworten und erfordert wahrscheinlich eine prospektive Überwachung für die Zeit nach der Zulassung.

Weiterhin konnte keine Wirksamkeit von Lagevrio gezeigt werden, wenn die Anwendung später als 5 Tage nach Symptombeginn begonnen wurde. Daher erachtet es das BfArM für notwendig darauf hinzuweisen, dass eine Wirksamkeit von Lagevrio nur bis 5 Tage nach Symptombeginn nachgewiesen ist und ein frühestmöglicher Beginn der Therapie essentiell ist. Vor diesem Hintergrund ist das BfArM der Auffassung, dass weitere Informationen hinsichtlich der Art des Nachweises eines positiven SARS-CoV-2 Tests gegeben werden müssen. In dem im Art. 5(3) verabschiedeten „*Conditions for Supply document*“ ist nicht spezifiziert, ob und was für ein SARS-CoV-2 Test vor Therapiebeginn vorliegen sollte. In der Zulassungsstudie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, für die ein positiver SARS-CoV-2 PCR Nachweis vorlag. Unter den Bedingungen des hausärztlichen und klinischen Praxisalltags kann von der Probenentnahme für einen SARS-CoV-2 PCR Test bis zur Übermittlung des Ergebnisses bis zu 72 Stunden vergehen. Daher erscheint es im Sinne des maximalen Nutzens der Therapie nicht angezeigt einen positiven PCR-Nachweis abzuwarten, bevor die Therapie begonnen werden kann. Auch wenn Antigenschnelltests (durchgeführt durch geschultes Personal) eine gewisse Fehlerwahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse liefern können (ca. 0,4 – 2% nach Herstellerangaben), so erscheint es aufgrund des eher guten Sicherheitsprofils in der Abwägung vertretbar eine Therapie mit Molnupiravir in der unter Punkt 3 spezifizierten Population auch mit einem positiven Antigenschnelltest zu erlauben. Dementgegen sind Antigenselbsttests als Nachweis nicht geeignet, da hier die gesicherte korrekte Durchführung des Antigentests sowie die entsprechende Zertifizierung eines positiven Nachweises nicht gewährleistet sind. Um hier die Klarheit für die Anwender und Behandler zu erhöhen, wurde ein entsprechender Passus in den Produktinformationstexten ergänzt.

Neben den in der Studie eingeschlossen Risikofaktoren für einen schweren COVID-19 Verlauf: Alter über 60 Jahre, Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), Diabetes mellitus, aktive Krebserkrankung, schwere Herzerkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, sind mittlerweile auch weitere anerkannte Risikofaktoren wie bspw. immunsupprimierte Patienten, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes ein erhöhtes Risiko aufweisen,

z. B. knochenmark- oder organtransplantierte Patienten, HIV-Patienten, deren Erkrankung schlecht kontrolliert ist oder an AIDS erkrankt sind, Patienten mit Sichelzellanämie oder Thalassemie und Patienten, deren Immunsystem durch Medikamente geschwächt ist. Diese Patientenpopulationen wurden jedoch nicht oder nur kaum in der Studie untersucht wurden. Somit gibt es zur Zeit keine Daten, die einen Nutzen von Molnupiravir in diesen Patientenpopulationen zur Zeit nicht belegt.

Sicherheit

Insgesamt erhielten 1069 Studienteilnehmer im Rahmen von klinischen Studien Molnupiravir. Hiervon wurde in 593 Fällen 800 mg Molnupiravir zweimal täglich bis zu fünf Tage lang verabreicht. Dabei handelte es sich in 587 Fällen um Patienten mit COVID-19, wobei die Mehrheit hiervon in der Studie MK4482-002 behandelt wurden, welche die Daten zur Sicherheit für die Zielpopulation liefern. Die Gesamtzahl von mit Molnupiravir behandelten Patienten wird in Anbetracht der beabsichtigten Anwendung als angemessen angesehen.

Für alle unerwünschten Ereignisse inklusive der Ereignisse, für die ein Zusammenhang mit der Therapie gesehen wurde, gab es keinen eindeutigen Trend zu einem wesentlichen Einfluss der Molnupiravir-Dosis auf das Sicherheitsprofil. Die Gesamtraten und die Raten für einzelne unerwünschte Ereignisse waren größtenteils vergleichbar zwischen der Molnupiravir- und der Placebogruppe. Relativ wenige unerwünschte Ereignisse waren Schweregrad 3 oder 4 und es wurde keine höhere Rate bei mit Molnupiravir behandelten Patienten beobachtet.

In der Studie MK8842-004 gab es einen Probanden mit Juckreiz und Hautausschlag, der die Behandlung abbrach. Obwohl keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet wurden, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion hindeuten, hat der Antragsteller das Gesamtrisiko von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Molnupiravir nicht weiter diskutiert. In der Studie MK4482-002 wurden bei 5 Patienten (1,3 %) in der Molnupiravir 800mg BID Gruppe und 1 Patient in der Placebogruppe über einen Hautausschlag berichtet.

Es wurde keine TQT-Studie durchgeführt, jedoch EKGs in der Studie MK4482-004 vorgenommen, die keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Erregungsleitung des Herzens erkennen ließen.

Der Antragsteller hat aufgrund der präklinischen Beobachtungen mögliche Auswirkungen von Molnupiravir auf das Knochenmark, einschließlich etwaiger Thrombozytopenie-Ereignisse, dokumentiert. Bisher deuten die klinischen Daten nicht auf einen Einfluss auf das Knochenmark hin, welches sich aus einer 5-tägigen Behandlung ergeben würde.

Während der Behandlung mit Molnupiravir wurden in allen Studien Veränderungen der Leberenzyme beobachtet, wobei die meisten Fälle einen Schweregrad von 1 aufwiesen. In der zulassungsrelevanten Studie gab es einige Fälle von Transaminasenerhöhungen der Grade 2 und 3 für ALT und AST, jedoch mit einem geringeren Prozentsatz als bei der Placebogruppe. Für AST gab es einen Fall einer Grad 4 Erhöhung in der Molnupiravir 800mg Gruppe. In MK4482-001 Teil 1 wurde über einen Studienteilnehmer berichtet, welcher die Kriterien für eine potenzielle DILI

(drug-induces liver injury) erfüllte, jedoch das Ereignis wurde als Folge eines tödlichen septischen Schocks und einer Cholestase bewertet. Insgesamt werden weitere Daten zu einer möglichen Auswirkung auf die Transaminasen bei breiterer Anwendung benötigt, bevor eine eindeutige Schlussfolgerung über ein nennenswertes Risiko in Verbindung mit der Anwendung von Molnupiravir gezogen werden kann.

Mit Ausnahme der Studie MK4482-001 Teil 1, bei dem Molnupiravir keinen klinischen Nutzen zeigte, gab es keine Todesfälle bei mit Molnupiravir behandelten Patienten. Zu beachten ist auch, dass die Zahl der Todesfälle in der Studie MK4482-001 Teil 1 von der Zahl in den Wirksamkeitsanalysen abweicht, da in der Sicherheitsanalyse die zum Tod führenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gezählt wurden, die während der Behandlung und der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit auftraten, unabhängig vom Zeitpunkt des Todes. So traten bei 16 Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, die zum Tod führten (6 in der 200mg Gruppe, 4 in der 400mg Gruppe, 4 in der 800mg Gruppe und 2 unter Placebo). Die meisten Todesfälle traten bei Patienten auf, die bei Studienbeginn eine schwere COVID-19-Erkrankung hatten (12/16), >60 Jahre alt waren (13/16), unter Begleiterkrankungen litten (14/16) und/oder bei denen die Dauer der COVID-19-Symptome >5 Tage vor der Randomisierung betrug (12/16). Für keinen der Todesfälle in der Molnupiravir Gruppe wurde von den Prüfarzten ein Zusammenhang mit der Therapie mit Molnupiravir gesehen. Angesichts der kleinen Gruppen und des fehlenden dosisabhängigen Trends scheint es unwahrscheinlich, dass Molnupiravir zu diesen Todesfällen beigetragen hat und die Verteilung könnte zufällig entstanden sein.

Die Raten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren unter Molnupiravir nicht höher, und ein Großteil des Unterschieds zu Placebo in der Studie MK4482-002 war auf die Rate der Verschlechterung von COVID-19 in der Placebogruppe zurückzuführen.

Die folgende Tabelle listet mögliche Nebenwirkungen von Molnupiravir, welche in den klinischen Studien berichtet wurden:

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Diarrhö, Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Gelegentlich	Ausschlag, Urtikaria

Auch wenn die verfügbaren klinischen Daten keine Probleme in Bezug auf das Sicherheitsprofil bei Anwendung von 800 mg Molnupiravir BID über 5 Tage zeigen, ist jedoch anzumerken, dass die Menge der Daten zur Sicherheit von Molnupiravir derzeit als noch begrenzt angesehen wer-

den muss und bei breiterer Anwendung eine weitere Überprüfung des Sicherheitsprofils erfolgen sollte (siehe auch Abschnitt Pharmakovigilanz).

Pharmakovigilanz

Der Antragsteller sollte einen Risikomanagementplan (Version 0.1) gemäß den Anforderungen der Richtlinie 2001/83/EG in ihrer geänderten Fassung vorlegen, in dem die Pharmakovigilanzaktivitäten und -maßnahmen beschrieben sind, mit denen Risiken zu Molnupiravir in Bezug auf folgende Aspekte ermittelt, beschrieben, verhindert oder minimiert werden sollen.

Spezifikation der Sicherheit

Aufgrund der nichtklinischen Daten sowie der begrenzten oder fehlenden Daten aus den Studien sollten folgende wichtige potenziellen Risiken bzw. Informationslücken im RMP adressiert werden:

Zusammenfassung sicherheitsrelevanter Aspekte	
Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potentielle Risiken	1. Risiko der Reproduktionstoxizität 2. Risiko für Mutagenität 3. Risiko hämatologischer Befunde aufgrund von Knochenmarksveränderungen
Informationslücken	1. Sicherheit von Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörung 2. Sicherheit von Patienten mit Leberfunktionsstörung 3. Sicherheit der Anwendung während der Stillzeit

Pharmakovigilanzplan

Der pharmazeutische Unternehmer sollte dem BfArM monatlich sogenannte „summary safety reports“ übermitteln, die alle dem pharmazeutischen Unternehmer zugänglich gewordenen Fallberichte einschließlich der entsprechenden ICSRs enthalten und die oben genannten potenziellen Risiken bzw. Informationslücken adressieren:

- Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bei Patienten mit Leberfunktionsstörung
- Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

- Fälle der Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit, inkl. des Ausgangs der Schwangerschaft als Ergebnisse der Nachverfolgung
- Verdachtsfälle hämatologischer Nebenwirkungen (Blut und Knochenmark)

Die Informationen zu den zuvor genannten potenziellen Risiken bzw. Informationslücken sollen, mit Ausnahme der Fälle zur Anwendung in der Schwangerschaft oder Stillzeit, zudem in Übersichtstabellen wie folgt stratifiziert werden:

nach Altersgruppen (18-64 Jahre, 64-74 Jahre, 75-84 Jahre, 85 Jahre und älter), SOC, High Level Term (HLT) und Preferred Term (PT) einschließlich der Ausweisung der tödlichen Fälle. Die Verdachtsfälle bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung sollen zudem hinsichtlich des Schweregrads der Leber- bzw. Nierenfunktionsstörung stratifiziert werden. Die Darstellung aller Daten soll sowohl für die jeweilige monatliche Berichtsperiode als auch kumulativ erfolgen.

Diese zuvor beschriebenen Pharmakovigilanzmaßnahmen bzw. -aktivitäten werden bereits für die Zeitdauer des Inverkehrbringens ohne Zulassung als erforderlich erachtet unabhängig der final im Rahmen des noch laufenden Genehmigungsverfahrens nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 beschlossenen Pharmakovigilanzmaßnahmen. Dies gilt auch für die Dokumentations- und Meldeverpflichtungen für die dem Antragsteller bekanntgewordenen Verdachtsfälle von Nebenwirkungen entsprechend der gemäß §63c Absätze 1 bis 3 AMG für Zulassungsinhaber geltenden Bestimmungen.

Zusammenfassung

Hinsichtlich der Bewertung von Lagevrio nach § 3 Abs. 2 MedBVSV kommt das BfArM basierend auf den vorgelegten Daten zu folgender Einschätzung:

Der bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA eingerichtete Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ist in seinem Gutachten im Rahmen des Artikel 5 Abs. 3-Verfahrens vom 19. November 2021 zu dem Ergebnis gekommen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels in der Indikation „Lagevrio wird angewendet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, dass sich eine schwere COVID-19 Erkrankung entwickelt“ grundsätzlich positiv ist. Diesen Bedingungen schließt sich das BfArM unter Berücksichtigung der unter Punkt 3 wiedergegebenen Maßgaben an.

Im Einzelnen wird festgestellt:

In Bezug auf die Qualität des Arzneimittels erfüllt das Arzneimittel nach der notwendigen Prüfung und auch in Anbetracht des noch relativ frühen Entwicklungsstandes die notwendigen Anforderungen. Eine Nachbesserung einiger Qualitätsdaten während des Zulassungsverfahrens wird erwartet.

Insgesamt wird das nicht-klinische pharmakologisch/toxikologische Programm im Rahmen dieses Verfahrens als adäquat erachtet, um eine indikationskonforme Anwendung über 5 Tage zu

unterstützen. Allerdings hat das BfArM weitere Aspekte bei der Bewertung des nicht-klinischen Entwicklungsprogrammes identifiziert. Auf Grundlage der Untersuchungen zur Mutagenität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, kann ein genotoxisches Potential von Molnupiravir derzeit nicht ausgeschlossen werden. Weitere wichtige Untersuchungen zum plazentaren Transfer von NHC und zur embryo/fetalen Exposition liegen nicht vor. Entsprechend dieser Einschätzung werden Änderungen und Ergänzungen in den zur Verfügung gestellten anwendungsbegleitenden Texten für die Empfehlungen zur Anwendung bei Schwangeren (Kontraindikation) und Frauen im gebärfähigen Alter (Schwangerschaftstest, Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen) gefordert. Die Gesamteinschätzung bezüglich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vom Lagevrio für eine Anwendung über 5 Tage in Erwachsenen verändert sich für andere Populationen nicht. Ebenso unterstützen die vorgelegten klinischen Daten die Anwendung von Molnupiravir 800 mg BID zur Behandlung von Personen, bei denen innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome bestätigte SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen wird, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19 Erkrankungsverlauf besteht.

Ergänzend zu dem verabschiedeten Produktinformationstext „Conditions for Supply Document“ des Artikel 5 (3) Verfahrens der EMA ist das BfArM der Auffassung, dass weitere Informationen bezüglich der Einnahme einer erbrochenen oder ausgelassenen Dosis bzw. einer doppelten Dosis gegeben werden müssen. Ohne Anhaltspunkt in den Produktinformationstexten besteht das Risiko, dass ein Patient bei einer ausgelassenen Dosis eine doppelte Dosis einnimmt und dadurch möglicherweise schwere Nebenwirkung erleidet. Da bisher keine Sicherheitsdaten für die Einnahme doppelter Dosen vorliegen und die Daten zum Abstand der Einzeldosen unzureichend sind, scheint es angesichts des potentiellen Risikos vertretbar hier eine Empfehlung zum zeitlichen Mindestabstand der Einnahme zweier Dosen basierend auf einer Abschätzung zu geben.

Des Weiteren hat das BfArM basierend auf Daten, die nach Finalisierung der Art. 5 (3) Bewertung, eingereicht wurden Ergänzungen vorgenommen. So wurde ein Warnhinweis zur Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aufgenommen.

Weiterhin erachtet es das BfArM für notwendig darauf hinzuweisen, dass eine Wirksamkeit von Lagevrio nur innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn nachgewiesen ist und ein frühestmöglicher Beginn der Therapie essentiell ist. Im Real-World Setting (Praxisalltag) könnte ein SARS-CoV-2 PCR Nachweis die frühzeitige Therapieinitiierung verzögern. Daher erscheint es aufgrund des eher guten Sicherheitsprofils in der Abwägung vertretbar eine Therapie mit Molnupiravir in der unter Punkt 3 spezifizierten Population auch bei Nachweis eines durch geschultes Personal durchgeführten positiven SARS-CoV-2 Antigenschnelltestergebnis zu erlauben. Um hier die Klarheit für die Anwender und Behandler zu erhöhen, wurde ein entsprechender Passus in den Produktinformationstexten ergänzt.

Im Hinblick auf das aktuelle Infektionsgeschehen, insbesondere auch in der Altersgruppe der über 60jährigen, und die geringe Anzahl effektiver Therapieansätze zur Behandlung von COVID-

19-Erkrankungen sowie die soeben skizzierte aktuell bestehende positive Einschätzung zum therapeutischen Potenzial des o.g. Arzneimittels durch den CHMP erscheint es nicht vertretbar, bis zur Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen durch die Europäische Kommission abzuwarten. Zur Sicherstellung der Versorgung der Bevölkerung mit entsprechenden Arzneimitteln ist es deshalb erforderlich, dass das o.g. Arzneimittel im Interesse des Gesundheitsschutzes bereits ohne eine von der Europäischen Kommission erteilte Genehmigung für das Inverkehrbringen beschafft werden kann. Bei Beachtung der unter Punkt 3 genannten Rahmenbedingungen insbesondere in Bezug auf den Anwendungsausschluss bei Schwangeren und die Anwendung des Arzneimittels bei Frauen im gebärfähigen Alter sieht das BfArM in diesem kurzen Übergangszeitraum bis zu einer regulären Zulassung die Sicherheit der Patientinnen und Patienten in ausreichender Weise als gewährleistet an.

Insgesamt stützen die vorgelegten Daten, daher die vom CHMP verabschiedete Indikation: „Lagevrio“ ist indiziert für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, dass sich eine schwere COVID-19(-Erkrankung) entwickelt.“

In Bezug auf Pharmakovigilanzpflichten sollte der pharmazeutische Unternehmer für die ihm zugehenden Fallmeldungen die Dokumentations- und Meldeverpflichtungen im Einklang mit § 63c Abs. 1 bis 3 AMG für zugelassene Arzneimittel einhalten und zusätzlich dem BfArM die oben genannten monatlichen „summary safety reports“ übermitteln.

3. Empfehlung

Daraus ergibt sich aus Sicht des BfArM, dass das Arzneimittel mit folgender Maßgabe abgegeben werden kann:

a.) Das Arzneimittel darf nur für das folgende Anwendungsgebiet angewendet werden: „Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, dass sich eine schwere COVID-19 Erkrankung entwickelt.“

b.) Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei:

- Schwangeren Frauen
- Gebärfähigen Frauen, es sei denn, sie erfüllen alle der folgenden Kriterien:
 - ein negativer Schwangerschaftstest liegt vor
 - während der Dauer der Behandlung und für 4 Tage nach der letzten Dosis von Lagevrio wird eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet.
 - Eine Aufklärung über die Risiken für das ungeborene Kind ist erfolgt.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

Eine Patientin oder die Partnerin eines Patienten gilt als gebärfähig, es sei denn, sie erfüllt mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Alter von ≥ 50 Jahren und seit ≥ 1 Jahr auf natürliche Weise amenorrhöisch (eine Amenorrhö nach einer Krebstherapie oder während der Stillzeit schließt eine Gebärfähigkeit nicht aus).
- Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, die durch einen Facharzt für Gynäkologie bestätigt wurde
- vorherige bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie
- XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie

Das Arzneimittel darf nur unter folgenden Voraussetzungen angewendet werden:

- Nachweis eines positiven SARS-CoV-2- Tests in Form eines positiven PCR-Tests oder eines positiven Antigenschnelltests durchgeführt durch geschultes Personal
- Anwendung sobald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und nur innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn

c.) Auf den o.g. Anwendungsausschluss ist aus Sicht des BfArM bei Abgabe des Arzneimittels ausdrücklich hinzuweisen.

Die in deutscher Sprache abgefassten Texte sind diesem Bericht als Anlage beigelegt. Das BfArM macht darauf aufmerksam, dass gemäß Information der Fa. MSD das Arzneimittel Lagevrio in Deutschland voraussichtlich bis Ende Januar 2022 nur als Ware aus dem Vereinigten Königreich (UK) mit den in UK gültigen Texten in Verkehr gebracht werden soll. Es ist nach Kenntnis des BfArM bisher ungeklärt, wie die deutschen Texte den o.g. UK-Packungen vor Abgabe beigelegt werden oder gar die UK-Texte ersetzen können. Das BfArM weist explizit darauf hin, dass die UK-Texte verschiedene Empfehlungen zur Anwendung von Lagevrio nicht oder nur in anderer und teils schwächerer Form enthalten. Dies betrifft unter anderem die o.g. Empfehlung in Bezug auf den Anwendungsausschluss des Arzneimittels bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter, Hinweise zu Einnahmen einer vergessenen Dosis Lagevrio sowie nähere Angaben zur Art des durchgeführten SARS-CoV-2 Tests. Die Zusendung eines Abgleichs der Unterschiede zwischen den UK Texten und den Texten gemäß „Conditions for Supply documents“ und den deutschen Texten steht noch aus.

Zudem sollte der pharmazeutische Unternehmer die Dokumentations- und Meldeverpflichtungen im Einklang mit § 63c Abs. 1 bis 3 AMG für zugelassene Arzneimittel einhalten und zusätzlich dem BfArM die oben genannten monatlichen „summary safety reports“ übermitteln. Bei der Einfuhr von Arzneimitteln aus Großbritannien sind die Bestimmungen des Nordirland-Protokolls zu beachten.



Prof. Dr. Karl Broich

CHMP Rapporteur's updated assessment report

Procedure under Article 5(3) of Regulation EC (No) 726/2004

Molnupiravir (Merck Sharp & Dohme B.V.) for the treatment of COVID-19

Procedure number: EMEA/H/A-5(3)/1512

CHMP Rapporteur:	██████████
CHMP Co-rapporteur:	██████████
EMA Procedure Lead:	██████████
Start of the procedure:	8 November 2021
Date of circulation of 1st round AR	15 November 2021

Timelines for current round of assessment

Updated report to be circulated:	18 November 2021
Extraordinary CHMP meeting:	19 November 2021

Administrative information

INN (or common name) of the active substance	molnupiravir
Pharmaco-therapeutic group (ATC code)	Direct acting antiviral agent for systemic use; ATC not yet assigned
Pharmaceutical form and strength	Hard capsule 200 mg
Rapporteur's contact person	[REDACTED] [REDACTED]
Rapporteur's assessors	[REDACTED] [REDACTED]

Confidential information

Does this AR contain any information which may potentially be considered confidential ? (e.g. personal data, unpublished studies, info on manufacturing process, other info highlighted as confidential by the MAHs)	No ☒ Yes ☐ specify type of info and relevant pages:
--	---

Table of contents

Administrative information.....	2
Table of contents.....	3
List of abbreviations.....	5
1. Background information	7
2. Referral notification	7
3. General conditions for use.....	8
4. Assessment	11
4.1. Introduction.....	11
4.2. Quality aspects	13
4.2.1. Active Substance	13
General Information	13
Manufacture, process controls and characterisation	14
Specification, analytical procedures, reference standards, batch analysis, and container closure	16
Stability.....	17
4.2.2. Drug Product.....	17
Description of the product and Pharmaceutical Development.....	17
Manufacture of the product and process controls	20
Product specification, analytical procedures, batch analysis	21
Stability of the product	22
Regional information	22
4.3. Non-clinical aspects	23
4.4. Clinical aspects	35
MK4482-002	53
Results – Part 1 (based on the interim CSR).....	61
Results – Part 2 (Statistical Report, Clinical Overview and Tables).....	64
<i>Conclusions on clinical efficacy</i>	81
Adverse events.....	82
Serious adverse events and deaths	90
Laboratory findings	93
Discontinuation due to AES	96
<i>Conclusions on clinical safety</i>	98

5. Expert consultation	99
6. Overall Conclusion	99
7. Recommendations and next steps	100
Annex 1 Proposed List of Outstanding Issues.....	100
Annex 2 Comments received	101
Appendix A Detailed assessment of the MAH's responses.....	101
Appendix B Additional data.....	101
Appendix C Additional documents	101

List of abbreviations

Abbreviation	Definition
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion
AE	adverse event
ALT	alanine aminotransferase
APaT	all participants as treated
AST	aspartate aminotransferase
AUC	area under the concentration-time curve
AUC ₀₋₁₂	area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hours
AUC _{0-τ}	area under the concentration-time curve from time 0 to end of dosing interval
AUC _{0-inf}	area under the concentration-time curve from time 0 to time infinity
AUC _{0-last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last measured concentration
BID	twice a day
BLOQ	below the limit of quantitation
BMI	body mass index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
C _{max}	maximum concentration
COVID-19	coronavirus disease 2019
CSR	clinical study report
CYP	cytochrome P450
DDI	drug-drug interaction
DFC	dry filled capsule
DILI	drug-induced liver injury
ECG	electrocardiogram
ECI	event of clinical interest
eDMC	external Data Monitoring Committee
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EIDD	Emory Institute for Drug Development
EMA	European Medicines Agency
EOT	end of treatment
ER	exposure-response
ESRD	end-stage renal disease
EUA	Emergency Use Authorization
FaSSIF	fasted state simulated intestinal fluid
FDA	Food and Drug Administration
IA	interim analysis
IAV	Influenza A virus
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IND	Investigational New Drug
IRT	Intervention randomization system
IV	intravenous
LLOQ	lower limit of quantitation
MAA	Marketing Authorization Application
mAbs	monoclonal antibodies
MAD	multiple-ascending dose
MERS-CoV	Middle East respiratory syndrome coronavirus
MHV	mouse hepatitis virus
MITT	modified intent-to-treat

Abbreviation	Definition
MOV	molnupiravir (MK-4482)
NEWS	National Early Warning Score
NGS	next generation sequencing
NHC	N-hydroxycytidine
NHC-TP	N-hydroxycytidine-5'-triphosphate
NP	nasopharyngeal
OP	oropharyngeal
PCR	polymerase chain reaction
PIB	powder in bottle
PK	pharmacokinetic(s)
PO	oral administration
PopPK	population PK
Q12H	every 12 hours
RdRP	RNA-dependent RNA polymerase
RNA	ribonucleic acid
RT-PCR	reverse-transcriptase polymerase chain reaction
SAD	single-ascending dose
SAE	serious adverse event
SARS	Severe acute respiratory syndrome
SARS-CoV-2	SARS-associated coronavirus-2
SD	standard deviation
SGF	simulated gastric fluid
$t_{1/2}$	apparent terminal half-life
T_{max}	time of maximum concentration
ULN	upper limit of normal
ULOQ	upper limit of quantitation
US	United States
USA	United States of America
US FDA	United States Food and Drug Administration
VEEV	Venezuelan equine encephalitis virus
WHO	World Health Organization
WOCBP	women of childbearing potential

1. Background information

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a novel coronavirus is the causative agent of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Early treatment of patients with confirmed COVID-19 presenting only mild symptoms can reduce the number of patients that progress to more severe disease and require hospitalisation or admittance to ICU.

The European Medicines Agency (EMA) is aware of several therapeutic candidates with putative antiviral action, which are currently in development for the treatment of these patients.

Amongst those treatments molnupiravir, a prodrug that is metabolised to the ribonucleoside analogue N-hydroxycytidine (NHC) which distributes into cells where it is phosphorylated to form the pharmacologically active ribonucleoside triphosphate (NHC-TP). NHC-TP acts by a mechanism known as viral error catastrophe. NHC-TP incorporation into viral RNA by the viral RNA polymerase, results in an accumulation of errors in the viral genome leading to inhibition of replication.

It has demonstrated an antiviral effect in vitro, in vivo, and in clinical data, where it has been associated with a reduction in the risk of hospitalisation or death in non-hospitalised patients with mild to moderate COVID-19 who were at risk for progressing to severe COVID-19 and/or hospitalisation.

An interim analysis of data from 775 randomised adult subjects in the Phase 3 MOVE-OUT trial, a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial studying molnupiravir for the treatment of non-hospitalised patients with mild to moderate COVID-19 who were at risk for progressing to severe COVID-19 and/or hospitalisation showed a 6.8 % reduction in the risk of hospitalisation or death (approximately 50% relative risk reduction).

Based on the available data from this study, the clinical safety (including tolerability) profile of molnupiravir observed in the study did not substantially differ from placebo, with the most common adverse reactions ($\geq 1\%$ of subjects) reported during treatment and during 14 days after the last dose being diarrhoea, nausea, dizziness and headache all of which were mild or moderate.

These results are of great relevance and their application in the clinical setting before a formal marketing authorisation is considered important in view of the current pandemic situation. In that respect, there is public health interest to seek a harmonised scientific opinion at EU level on currently available information on molnupiravir and on potential conditions of use with a view to supporting national decisions.

Therefore, it is considered necessary to request the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) to give a scientific opinion under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 on the currently available quality, preclinical and clinical data on the potential use of molnupiravir for the treatment of confirmed COVID-19 in adult patients.

2. Referral notification

On 5 November 2021 the Executive Director triggered a procedure under Article 5(3) of Regulation EC (No) 726/2004, and asked the CHMP to give a scientific opinion on the currently available quality, preclinical and clinical data on the potential use of molnupiravir for the treatment of confirmed COVID-19 in adult patients.

3. General conditions for use

3.1 Manufacturing holder

Manufacturers of the active substance

Drug substance

AMPAC Fine Chemicals LLC,
Highway 50 And Hazel Avenue,
Rancho Cordova, California (CA) 95670,
United States

AMPAC Fine Chemicals Virginia,
LLC, 2820 N Normandy Dr.,
Petersburg, Virginia (VA) 23805,
United States

Thermo Fisher Scientific Cork Limited,
Currabinny, Carrigaline,
P43 AY66,
Ireland

Divi's Laboratories Limited,
Unit-2,Chippada Village,
Annavaram Post Bheemunipatnam Mandal,
Visakhapatnam District,
Andhra Pradesh 531162,
India

Drug substance intermediates

AMPAC Fine Chemicals LLC,
Highway 50 And Hazel Avenue,
Rancho Cordova, California (CA) 95670,
United States

AMPAC Fine Chemical Texas LLC,
914 S 16 st, La Porte,
Texas (TX) 77571,
United States

AMPAC Fine Chemicals Virginia,
LLC, 2820 N Normandy Dr.,
Petersburg, Virginia (VA) 23805,
United States

Thermo Fisher Scientific Cork Limited,
Currabinny, Carrigaline,
P43 AY66,
Ireland

Divi's Laboratories Limited,
Unit-2,Chippada Village,
Annavaram Post Bheemunipatnam Mandal,
Visakhapatnam District,
Andhra Pradesh 531162,
India

QP declarations of GMP compliance were provided for each site.

Manufacturer(s) of the finished product

Patheon Pharmaceuticals Inc.,
2110 East Galbraith Road,
Cincinnati, 45237,
United States

MSD International GmbH,
(Puerto Rico Branch) LLC,
Pridco Industrial Park, State Road 183,
Las Piedras, Puerto Rico 00771,
United States

Patheon Inc.,
111 Consumers Drive,
Whitby, Ontario L1N 5Z5,
Canada

Manufacturer responsible for import and batch release in the European Economic Area

Merck Sharp & Dohme BV,
Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN,
Netherlands

Acceptable evidence of GMP compliance has been provided for each site.

3.2 Conditions of distribution

Medicinal product subject to medical prescription.

3.3 Conditions for safety monitoring to be implemented by the company

The pharmacovigilance obligations in terms of ADR reporting applicable to centrally authorised medicinal products as defined in Article 107 of Directive 2001/83/EC are also applicable to medicinal

products for which this opinion has been adopted. Therefore, the Applicant will ensure that these pharmacovigilance obligations are appropriately fulfilled.

3.4 Conditions for safety monitoring to be implemented by the Member States.

In the case where the use of the product subject to this opinion is agreed by a Member State, this Member State(s) will ensure that measures are in place as appropriate to enable the Applicant to fulfil their pharmacovigilance obligations.

4. Assessment

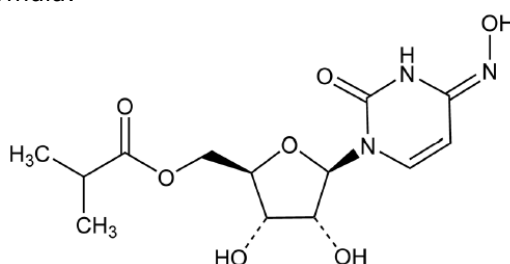
4.1. Introduction

Molnupiravir (also known as MK-4482 and EIDD-2801; MOV) is an investigational medicinal product being developed for the treatment of COVID-19.

The proposed indication for MOV is for the treatment of COVID-19 in adults.

MOV is presented for clinical use as a 200 mg hard capsule for oral administration. The proposed dosing regimen is MOV 800 mg (administered as four 200 mg capsules) taken orally Q12H with or without food for 5 days.

MOV is the 5'-isobutyrate prodrug of the antiviral ribonucleoside analog N-hydroxycytidine (NHC). It has the following structural formula:



MOV is a prodrug that is metabolised to NHC, which distributes into cells where it is phosphorylated to form the pharmacologically active ribonucleoside triphosphate (NHC-TP). NHC-TP acts by a mechanism known as viral error catastrophe. NHC-TP incorporation into viral RNA by the viral polymerase results in an accumulation of errors in the viral genome leading to inhibition of replication. The error catastrophe mechanism of action for MOV/NHC has been demonstrated for MERS-CoV, VEEV, MHV and IAV. In the presence of NHC, these viruses were observed to have increased errors and concomitant multi-log decreases in the amount of infectious virus produced. The clinical data further support the mechanism of action of MOV. Sequence analysis of pre- and post-treatment samples showed an increase in mutations across the entire viral genome which were not localised to genes in the viral RdRp complex.

In-vitro studies have shown that NHC has activity against several RNA viruses, including SARS-CoV-2, in multiple cell types (including Vero E6, HuH-7, Calu-3 lung epithelial cells and A549-ACE2 cells). The antiviral activity of NHC did not correlate with cellular cytotoxicity concentrations since CC₅₀ values were greater than the highest concentration evaluated (i.e. SI values >3 in most studies).

NHC showed in-vitro activity against SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma) and B.1.617.2 (Delta). In a study that compared the antiviral activity of NHC and remdesivir against the WA1 (USA-WA1/2020) isolate using a cytopathic effect protection assay in Vero E6 cells, NHC inhibited SARS-CoV-2 variants B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta) and P.1 (Gamma) with IC₅₀ values of 1.59 µM, 1.77 µM and 1.32 µM, respectively, compared with 1.41 µM for WA1. Also, NHC inhibited the SARS-CoV-2 variant B.1.617.2 (Delta) with an IC₅₀ of 1.68 µM.

Table 2.6.2: 2 NHC Antiviral Activity Against SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV in Cell Lines and Primary Human Bronchial/Tracheal Epithelial Cells

Virus	Strain	Cell line	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI	Source/Reference
SARS-CoV-2	2019-nCoV/USA-WA 1/2020; GenBank Ac. No. MN985325.1	Calu-3 2B4 ^a	0.08	>10	>125	Sheahan et al, 2020 [Ref. 4.3: 05K8L0]
		Vero E6	0.3	>10	>33	
SARS-CoV-1	Urbani	Vero76	<0.4	144	>360	NIAID Antiviral Testing Program [Ref. 4.3: 06FR0T]
SARS-CoV-1	SARS-CoV-GFP ^b	HAE-3D ^c	<1	>100	>100	PD001 (EIDD Report 25.038) [Sec. 2.6.3.1]
SARS-CoV-1	SARS-CoV-GFP ^b	HAE	0.14	>100	>714	Sheahan et al, 2020 [Ref. 4.3: 05K8L0]
MERS-CoV	MERS-nLUC ^d	Calu-3 2B4 ^a	0.15	>10	>67	Sheahan et al, 2020 [Ref. 4.3: 05K8L0]
MERS-CoV	GenBank Ac. No. JX869059 ^e	DBT-9	0.56	>200	>357	Agostini et al, 2019 [Ref. 4.3: 05JF05]
MERS-CoV	Human β-CoV ^e , Novel 2912	Vero E6	<0.8	20	>25	NIAID Antiviral Testing Program [Ref. 4.3: 06FR0T]

Ac. No.=Accession Number; CC₅₀=half-maximal cytotoxicity concentration; cDNA=complementary DNA; EC₅₀=half-maximal effective concentration; GFP=green fluorescent protein; HAE=human airway epithelium; MERS-CoV=Middle east respiratory syndrome-associated coronavirus; NHC=EIDD-1931 or N-hydroxycytidine; NIAID=National Institute of Allergy and Infectious Diseases (USA); nLUC=nanoluciferase; SARS-Cov-1=Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus-1; SI=selectivity index.

^a Calu-3 2B4 is a human lung epithelial cell line.

^b SARS-CoV engineered to express green fluorescent protein

^c HAE organoid model.

^d MERS-nLUC is a recombinant MERS-CoV engineered to express nanoluciferase.

^e cDNA-derived clone.

In a non-infectious SARS-CoV-2 reporter replicon assay NHC was similarly active (EC₅₀ values <1.6-fold) against replicons with remdesivir resistance-associated amino acid substitutions in NSP12 (polymerase). NHC was similarly active (EC₅₀ values <1.6-fold) against replicons with treatment-emergent NSP12 and NSP14 (exonuclease) variants in the replicon assay. Moreover, two remdesivir-resistance mutations (F476L and V553L) did not confer cross-resistance to NHC in an in-vitro virus replication assay.

In vivo studies have included several viruses and animal models. Molnupiravir 500 mg/kg significantly reduced infectious SARS-CoV-2 levels in lung tissue from infected mice when given pre-exposure and post-exposure. The ability of molnupiravir to mitigate SARS-CoV-2 infection and block transmission was examined in a ferret model of intranasal infection with 1 × 10⁵ pfu of SARS-CoV-2. Treatment with twice daily molnupiravir significantly reduced the SARS-CoV-2 viral load in the upper respiratory tract and completely suppressed viral spread to untreated contact animals.

In a Syrian hamster model of SARS-CoV-2 infection and disease, molnupiravir prophylaxis or treatment gave decreases in viral RNA titres and infectious virus from lungs several days post infection. In Syrian hamsters infected with 1 × 10⁵ TCID₅₀ units of the B.1-G (Wuhan strain), B.1.1.7 (Alpha) or B.1.351 (Beta) variants of SARS-CoV-2, treatment with molnupiravir 200 mg/kg BID gave statistically significant reductions in viral RNA copies per mg of lung tissue and in infectious virus lung titres regardless of variant.

4.2. Quality aspects

A near-complete module 3 has been provided for the medicinal product.

The finished product is presented as a Swedish orange opaque size 0 hard capsule with the corporate logo printed in white ink on one half and "82" printed in white ink on the other half, containing 200 mg of molnupiravir as active substance.

Other ingredients are:

- Granule: hydroxypropyl cellulose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, purified water*
- Capsule: hypromellose, titanium dioxide and red iron oxide
- Printing ink: shellac, dehydrated alcohol*, isopropyl alcohol*, butyl alcohol*, propylene glycol*, strong ammonia solution*, purified water*, potassium hydroxide and titanium dioxide

* *Removed during processing.*

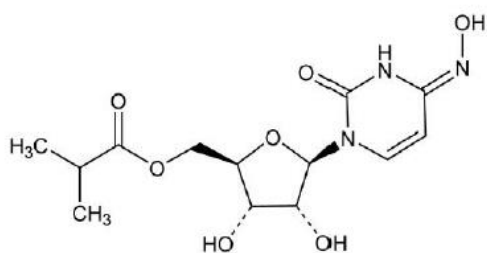
The product is available in HDPE bottles with a polypropylene closure containing 40 capsules.

4.2.1. Active Substance

General Information

INN: molnupiravir.

Full information of the manufacture of the drug substance is provided in 3.2.S. The structure is as follows:



The physical and chemical properties are as follows:

Physical characteristics:	white to off-white powder
---------------------------	---------------------------

Solubility:	Solvent	Solubility (mg/mL) at 25°C	Solubility Description (per USP)
	Water	39.7	Soluble
	Ethyl Acetate	3.9	Slightly Soluble
	Acetonitrile	9.0	Slightly Soluble
	Methyl tert-Butyl Ether	0.8	Very Slightly Soluble
	2-propanol	10.0	Sparingly Soluble
	Methanol	> 100	Freely Soluble
	n-Heptane	< 0.0005	Practically Insoluble
pKa-value:	pKa ₁ , pKa ₂ , pKa ₃ values are 2.2, 10.2, and 12.0.		
Partition coefficient:	log D (pH 7) = 0.46.		
Hygroscopicity:	Molnupiravir is non-hygroscopic with a moisture gain of 0.1% at 95% RH and 25°C		

Molnupiravir manufactured by the process is crystalline (predominantly Form 1) as determined by XRPD. There is a second non-solvated form (Form 2), with highly comparable physicochemical properties including solubility and stability.

Manufacture, process controls and characterisation

There are several manufacturing sites proposed for the drug substance:

- AMPAC Fine Chemicals LLC, Highway 50 And Hazel Avenue, Rancho Cordova, California (CA) 95670, United States
- AMPAC Fine Chemicals Virginia, LLC, 2820 N Normandy Dr., Petersburg, Virginia (VA) 23805, United States
- Thermo Fisher Scientific Cork Limited, Currabinny, Carrigaline, P43 AY66, Ireland
- Divi's Laboratories Limited, Unit-2, Chippada Village, Annavaram Post Bheemunipatnam Mandal, Visakhapatnam District, Andhra Pradesh 531162, India

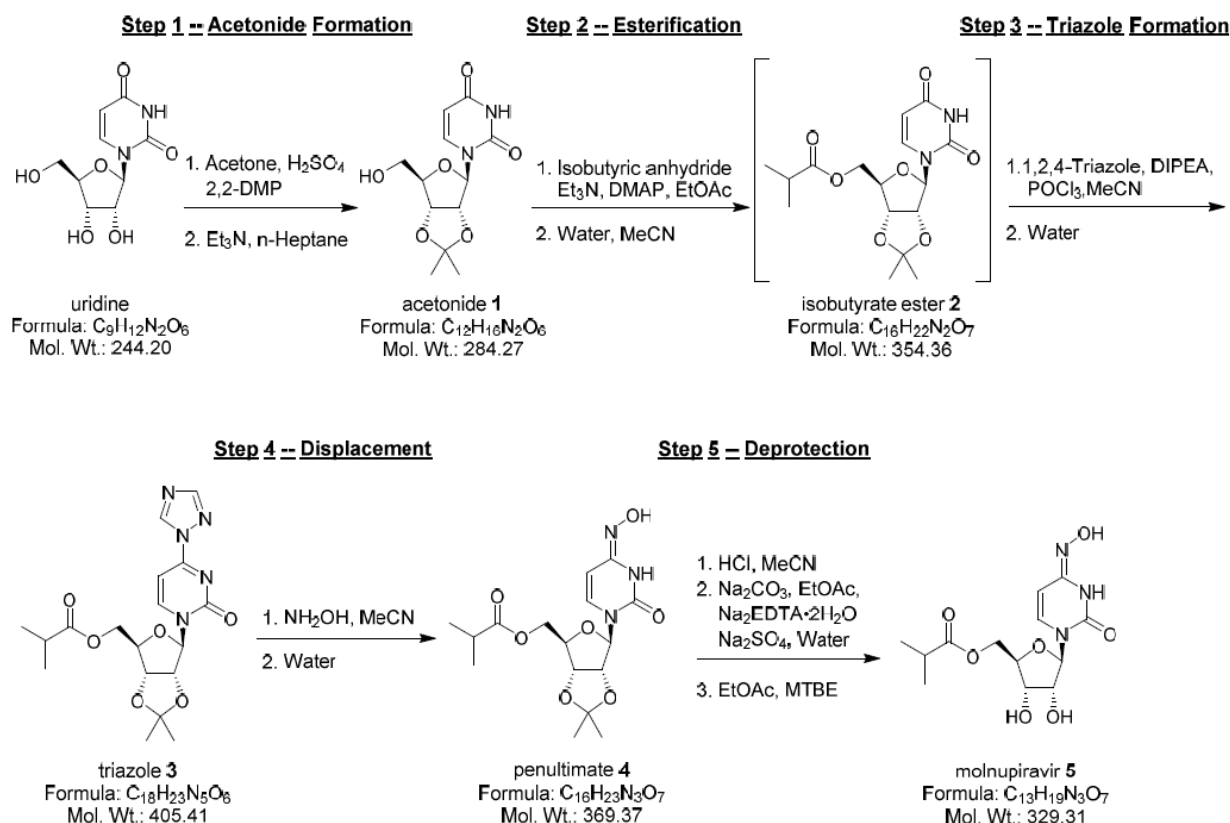
Data has not been provided for drug substance from AMPAC Fine Chemicals, Virginia, which is expected at the time of MAA.

Additionally, there are several sites proposed for manufacturing drug substance intermediates (with many sites also manufacturing the drug substance):

- AMPAC Fine Chemicals LLC, Highway 50 And Hazel Avenue, Rancho Cordova, California (CA) 95670, United States
- AMPAC Fine Chemical Texas LLC, 914 S 16 st, La Porte, Texas (TX) 77571, United States
- AMPAC Fine Chemicals Virginia, LLC, 2820 N Normandy Dr., Petersburg, Virginia (VA) 23805, United States
- Thermo Fisher Scientific Cork Limited, Currabinny, Carrigaline, P43 AY66, Ireland
- Divi's Laboratories Limited, Unit-2, Chippada Village, Annavaram Post Bheemunipatnam Mandal, Visakhapatnam District, Andhra Pradesh 531162, India

It is not clear if data have been provided for each proposed drug substance intermediate manufacturers, and these data are expected at the time of MAA to demonstrate comparability.

The manufacturing process is provided and incorporates one starting material (SM) uridine and several chemical transformations. A detailed description has been provided including unit operations, inputs, outputs, yields, how reactions are completed, and process parameters (characterised by a number of PARs, but without listed NORs or set points). The description is acceptable in the context of this procedure, but further information and definition will be expected at the time of MAA. No critical process parameters (CPPs) have been indicated. It can be summarised as follows:



The drug substance is not subject to size reduction. The basis of how the correct isomeric form is produced is clearly laid out.

A detailed justification of SM designation is provided and can be accepted as steps before the SM do not impact the drug substance impurity profile. The provided details of the SM are acceptable in the context of this procedure, but further information will be expected at the time of MAA. Several details are requested on the SMs, including definition of suppliers and synthetic routes (which are elaborated upon in 3.2.S.2.6 but not defined in 3.2.S.2.3). The SM specifications and analytical procedures are acceptable in the context of this procedure and include control of incorrect chiral forms. Some tightening of the specifications will be expected at the time of MAA. The specifications for raw materials (including recovered solvents) are acceptable in the context of this procedure, but further details will be expected at the time of MAA.

Detailed specifications are provided for intermediates, which are sufficiently justified with a thorough discussion of impurity carry-over (supported by detailed of spiking studies). Comparative data will be expected at the time of MAA from each proposed intermediate supplier.

The overall process is unchanged from earlier stages of development, with only minor changes in reagents and additions, which are clearly described. A significant number of batches using the commercial process across a range of batch sizes have been produced, which assures that the process

is well-understood and under control. Similarly, the discussion provided on CQAs and the risk assessment is logical and acceptable.

A series of PARs are proposed for each step of the process. While it appears that the ranges have been investigated, a summary of data to justify their use will be expected at the time of MAA, but is acceptable in the context of this procedure.

Data are presented to support the elucidation of structure of the drug substance. This is in the form of UV spectroscopy, ATR FTIR spectroscopy, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, and MS. A discussion on potential and observed impurities, their carryover and control strategy has been provided and is acceptable, supporting the the controls in place in 3.2.S.2 and 3.2.S.4.1. The discussion on potential genotoxic impurities is acceptable in the context of this procedure. All identified potential sources of nitrosamine impurities currently listed in EMA guidance have been considered and no risks are identified. Characterisation data for specified impurities will be expected at the time of MAA.

Specification, analytical procedures, reference standards, batch analysis, and container closure

The following specifications are proposed:

Tests	Acceptance Criteria	Test Methods
Appearance (Description)	White to Off-White Powder	Visual observation Sec. 3.2.S.4.2.1
Identification by IR	The sample spectrum exhibits similar intensities of absorption at the same wave numbers as those of an authentic specimen of molnupiravir similarly treated	Identification by FTIR Sec. 3.2.S.4.2.2
Assay	97.5-102.0% (anhydrous and solvent-free basis)	Assay and Impurities by HPLC Sec. 3.2.S.4.2.3
Impurities (Related Compounds)		Assay and Impurities by HPLC Sec. 3.2.S.4.2.3
N-Hydroxycytidine (NHC)	Maximum 0.80 wt%	
Penultimate Intermediate (Penultimate 4)	Maximum 0.22 wt%	
Any Individual Unspecified Impurities:	Maximum 0.10 wt%	
Total Impurities	Maximum 1.0 wt%	
Residual Solvents		Residual Solvents by GC Sec. 3.2.S.4.2.4
Acetonitrile	Maximum 0.04 wt%	
Ethyl Acetate	Maximum 0.50 wt%	
Methyl t-Butyl Ether	Maximum 0.50 wt%	
Chiral Purity by Specific Rotation	-6° to -11° (anhydrous and solvent- free basis)	Specific Rotation Sec. 3.2.S.4.2.5
Water Content	Maximum 1.0 wt%	Water Content by KF Sec. 3.2.S.4.2.6

The descriptions of the analytical procedures and their validations provided are acceptable in the context of this procedure, but some amendments will be expected at the time of MAA. The related substance method is stability-indicating i.e. determined by forced-degradation studies.

The provided batch data (for 61 batches) demonstrates that the drug substance is being manufactured to a consistent quality at each site (and using earlier processes) i.e. for the sites where data are provided. The data support the process being under control and that there are no significant differences between batches from each iteration of the manufacturing process.

The applicant has provided a justification of the proposed limits, referencing relevant EMA and ICH guidance where appropriate. The omission of limits for polymorphic form, microbial quality, and PSD is acceptable in the context of this procedure, but more data will be expected at MAA (as will some tightening of limits). Note that the limits for related substances will be further discussed during MAA.

The information provided on the reference standard is acceptable in the context of this procedure, but more data will be expected at MAA.

The drug substance is stored in double low-density polyethylene (LDPE) liners inside a rigid high-density polyethylene (HDPE) or an alternate container (for example metal or polypropylene (PP) containers) that provides equal or better protection. The provided information is acceptable in the context of this procedure, but specifications for the immediate container will be expected at the time of MAA.

Stability

A retest period of 24 months with no specific storage conditions is proposed. The proposed retest period can be accepted in line with ICH Q1E and is supported by real-time data using an earlier version of the process (which is acceptable as no difference in stability profile is expected and comparability is assured by data in 3.2.S.2.6 and 3.2.S.4.4). The drug substance appears to be very stable under normal storage conditions. The applicant has demonstrated that the drug substance is photostable.

4.2.2. Drug Product

Description of the product and Pharmaceutical Development

Description of the finished product

Molnupiravir is supplied as a Swedish orange opaque size 0 dry filled capsule with the corporate logo printed in white ink on one half and "82" printed in white ink on the other half. Each capsule contains 200 mg of molnupiravir and has overall closed length of approximately 21.70 mm and maximum external diameter of approximately 7.64 mm. The qualitative composition of the ink is defined. The composition is presented in below.

Component	Reference	Function	mg/Dosage Form	%w/w
Molnupiravir	In-House	Active	200.0*	70.0
Hydroxypropyl Cellulose^{†1}	Compendial	Binder	8.571	3.0
Microcrystalline Cellulose^{†2}	Compendial	Diluent	67.14	23.5
Croscarmellose Sodium	Compendial	Disintegrant	8.571	3.0
Purified Water^{†3}	Compendial	Solvent	— [†]	— [†]
Magnesium Stearate	Compendial	Lubricant	1.429	0.5
Capsule[‡], Hypromellose^{†4}, Size 0, Swedish Orange Opaque	Compendial	Capsule	— ^{‡5}	—
Total			285.7	100.0

* 200 mg is the label claim for drug product for each unit dose capsule.

†1 Name present in Ph. Eur as hydroxypropylcellulose

†2 Name present in Ph. Eur as cellulose, microcrystalline

† Removed during processing

†3 Name present in Ph. Eur as water, purified

†4 Also known as hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)

†5 Average capsule shell weight: 96 mg

‡ Capsule consists of the following ingredients: red iron oxide, titanium dioxide, hypromellose, and ink as described in Table 2.

Components [†]	Reference	%w/w
Red Iron Oxide*	Compendial	1.1817
Titanium Dioxide	Compendial	0.4916
Hypromellose **	Compendial	QSP [‡] 100%

† Capules are printed. Components of the ink are: shellac, dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, propylene glycol, strong ammonia solution, purified water, potassium hydroxide, and titanium dioxide

* Also known as red ferric oxide

** Also known as hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)

‡ quantum sufficit pour (quantity sufficient for)

Pharmaceutical development

The applicant's development strategy was to rapidly develop a physically and chemically stable solid oral dosage form with the intended biopharmaceutical properties consistent with the quality target product profile. Safety and efficacy were used to inform the dosage form selection, design and performance, primary packaging design, and critical quality attributes (CQA) selection.

Drug substance physico-chemical and biopharmaceutical properties were evaluated. It is a non-hygroscopic crystalline material with two known anhydrous forms, Form 1 and Form 2, with highly comparable physicochemical properties and no known hydrates. Form 1 is thermodynamically more stable. It was demonstrated that the drug substance phase is maintained during the manufacturing process of molnupiravir drug product. Molnupiravir and its active metabolite N-hydroxycytidine (NHC) are highly soluble (NLT 41 mg/ml and 21 mg/ml respectively) and have been demonstrated to be highly permeable, i.e. BCS Class I compounds. Molnupiravir is chemically and physically stable under long-term and accelerated conditions, and is not sensitive to light exposure. Molnupiravir drug substance lots with median particle size were evaluated during drug product development, bracketing the median size of drug substance used in the Phase II/III clinical supplies. The sensitivity of the molnupiravir formulation to drug substance particle size distribution (PSD) and bulk density was investigated. Batches with specific PSDs were processed into drug product, and dissolution profiles demonstrated that PSD did not impact granule dissolution. Relevant physico-chemical and biopharmaceutical properties of the drug substance have been identified and are adequately controlled. Drug substance attributes that may impact the finished product critical quality attributes have been evaluated.

Excipients were selected to provide a chemically and physically stable formulation with the intended biopharmaceutical properties as well as appropriate process robustness, leveraging prior knowledge of high shear wet granulation formulations. All excipients are of compendial grade with the exception of printing ink, which is comprised of compendial ingredients. Molnupiravir has been shown to be compatible with the excipients/capsule shell in the proposed commercial formulation. Standard excipients are used in quantities and functions typically seen for oral solid dose products, taking into account the pharmaceutical form and method of manufacture.

Powder in bottle (PIB) was used for Phase I single ascending dose; thereafter dry filled capsule (DFC) was used (25, 100 and 200 mg). For Phase II/III, a similar DFC formulation to that Phase I was used, only in 200mg strength. No further optimisation of the product was performed, the only change being the colour of the printing ink, which has no impact on product stability. Commercial and clinical formulations are almost identical (MCC content increased as a filler in lower strengths). The same high shear wet granulation process was used from Phase I to Phase III.

The impact of compositional changes on in process granule attributes and drug product quality attributes was evaluated, and outputs used to define the final composition. No overages are used

Dissolution method development is discussed, and the final dissolution method has been adequately justified. The discriminating power of the method has been explored and is limited, considering the very high solubility of the drug substance, and its loading (70%) in the composition. Nevertheless, the proposed method is acceptable.

Manufacturing process development is split into several sections, each one representing a unit operation in the manufacturing process. Experimentation to identify linkages between process variables and process outputs, as well as scale-up and stability studies was performed. Experiments focused on moderate to high risk factors, using both multi-factor designs and one-factor-at-a-time (OFAT) approaches. Typically, process parameters are varied within the unit operation under investigation and are kept constant (as set points) in all other unit operations (upstream and/or downstream). However, it is not always clear what the set points used are, and further clarification will be required at time of MAA. For example, small scale studies (<5 kg) were used to evaluate the robustness of the formulation over a wide range of high-shear wet granulation (HSWG) process parameters (PP). Impact on CQAs assay, dissolution and degradation were studied using DOEs. Four factors were varied, and all other downstream parameters were held constant. From this, provisional Proven Acceptable Ranges (PARs) were defined. The active substance was shown to be stable during granulation.

Although all unit operations have been studied, the focus has been on the high shear wet granulation and blending unit operations, for which extensive information is presented. Based on outcomes from the manufacturing process development (typically) performed at lab, pilot and commercial scales, control strategies for each unit operation have been derived. Of note, are the large number of PARs proposed, a number of which have been derived at pilot scale. Further confirmatory data regarding derivation and applicability of PARs at the commercial scale will be expected at time of MAA. Additionally, the overall number of process parameters proposed doesn't reflect the obtained data, and due to the extensive development work, no CPPs are proposed; this, too, should be addressed at time of MAA.

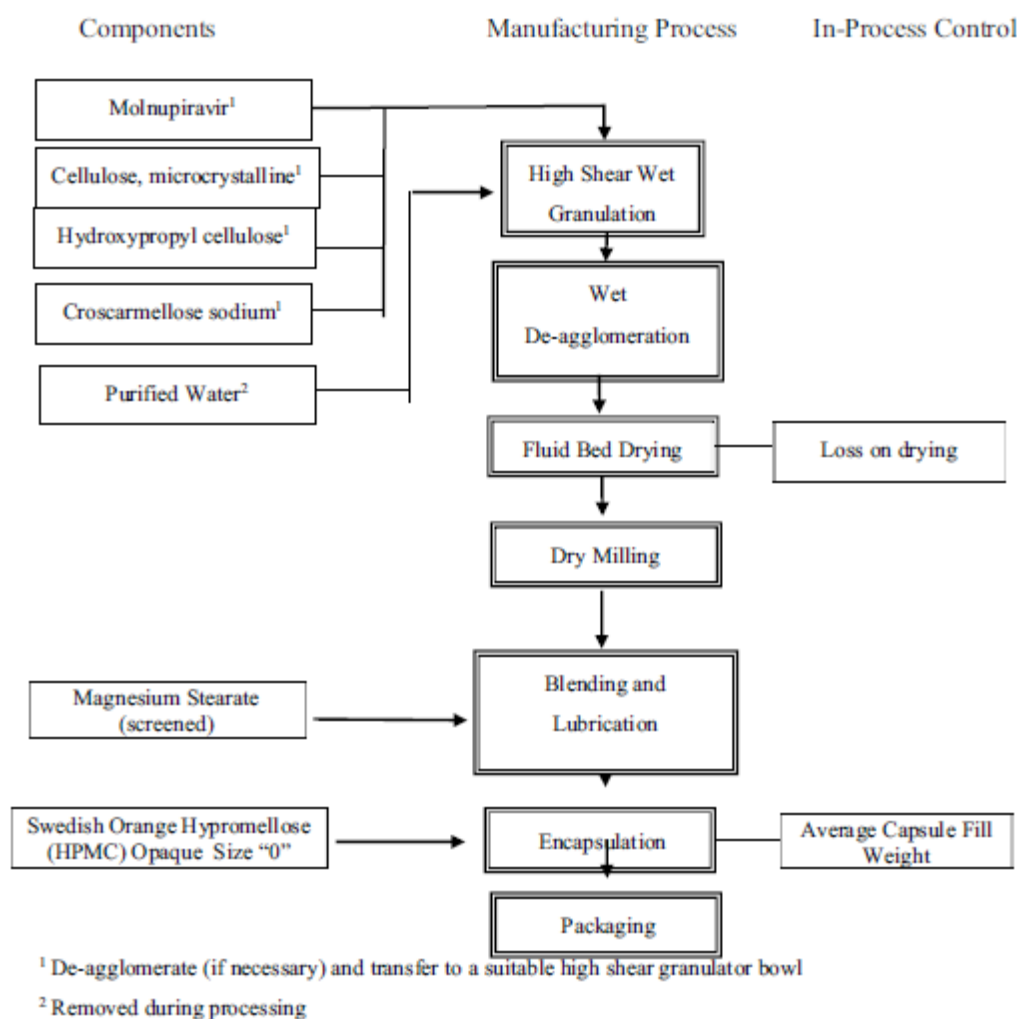
Overall, the manufacturing process development program has confirmed that the proposed unit operations have been shown to be appropriate for the product in question; however, a number of aspects relating to the operation of those unit operations will require further justification at time of MAA.

The container closure system has been adequately justified, as have the microbiological attributes. Compatibility is not relevant for oral solid dose products.

Manufacture of the product and process controls

The manufacturers and their operations are defined, and it is confirmed that the manufacturers operate to GMPs. Batch formulae for maximum and minimum batch sizes are presented, and because granulation batches may be incorporated into single encapsulation batches, further details are required at time of MAA.

The manufacturing process flow is summarized below.



Overall, the process narrative and schematic lack detail and no critical process parameters have been indicated; the provided information is acceptable in the context of this procedure, but additional information will be expected at the time of MAA.

A satisfactory commitment regarding completion of process validation activities has been provided. The proposed process validation scheme is provided in 3.2.R.

All excipients are confirmed to comply with Ph. Eur, except for hypromellose capsules (JP) and printing ink (although all components are stated to be Ph. Eur). Some clarifications will be required at time of MAA.

Product specification, analytical procedures, batch analysis

Drug product specifications are proposed for description, identification (visual, HPLC and Raman), HPLC (assay and degradation products), Uniformity of Dosage Units, dissolution, and microbial limits. During stability, only description, assay, degradation products, dissolution and microbial limits are performed. For assay and degradation products, different specifications limits are applied for shelf life.

Tests	Acceptance Criteria		Test Methods
Description	Release and Shelf-Life Swedish Orange opaque, size number 0, capsule with company logo on cap and "82" on capsule body printed with white ink. Capsule contains a white to off-white powder.		Visual observation
Identity by HPLC	Release The retention time of the active peak in the sample matches that of the reference		Assay, Degradation Products and Identification by HPLC Sec. 3.2.P.5.2.1
Identity by UV	Release The sample spectrum is consistent with the reference spectrum.		Identity by UV Sec. 3.2.P.5.2.1
Identity by Raman [†]	Release The sample spectrum must pass the criterion set forth in the library validation.		Identity by Raman Sec. 3.2.P.5.2.3
Assay	Release 95.0 – 105.0% of label claim	Shelf-Life 90.0 – 110.0% of label claim (Label claim =200 mg)	Assay, Degradation Products and Identity by HPLC Sec. 3.2.P.5.2.1
Degradation Products	Release N-hydroxycytidine: ≤ 1.5% Individual Unspecified: ≤ 0.2% Total Degradation Products: ≤ 2.0%	Shelf-Life N-hydroxycytidine: ≤ 3.0% Individual Unspecified: ≤ 0.2% Total Degradation Products: ≤ 3.5%	Assay, Degradation Products and Identity by HPLC Sec. 3.2.P.5.2.1
Uniformity of Dosage Units	Release Complies with the requirements of the harmonized compendia (USP <905>, Ph. Eur 2.9.40, JP 6.02)		USP <905>, Ph. Eur 2.9.40, JP 6.02 for Weight Variation
Dissolution	Release and Shelf-Life Q = 80% in 30 minutes		Dissolution by HPLC Sec. 3.2.P.5.2.2
Microbiological Quality [‡]	Release and Shelf-Life Complies with the requirements of the Ph. Eur. 5.1.4, USP<111>, and/or Microbial Attributes of Non-Sterile Pharmaceutical Products, JP General Information		Ph. Eur. 2.6.12 and 2.6.13, and/or USP <61> and <62>, and/or JP <4.05 I> and JP <4.05 II>

[†] Alternative release test

[‡] Microbiological Quality testing is required for one lot of product per year for release and shelf life.

The proposed specification is generally acceptable in the context of this procedure, but some amendments are expected to be addressed at the time of MAA.

In general, (with the exception of Raman technique), the descriptions of the analytical procedures and their validations as provided are acceptable in the context of this procedure, but some amendments and updates are expected to be addressed at the time of MAA.

In particular, note that the Raman method description and validation are not acceptable, and the method should not be used until comprehensively updated information has been provided at time of MAA.

Batch data is presented: 14 batches, ranging in scale from ~5,000 to ~1,120,000 capsules, made over 4 sites (the 5,000 unit batch is made a site not included in P.3.1). All batches comply with proposed specification, suggesting that the process consistently produces product of the required quality. With respect to comparability of batches from the different manufacturing sites (including dissolution profiles if relevant), no data has been provided. A summary of method changes implemented between Phase I and Phase III is also presented; method equivalency is demonstrated. Discussion regarding impurities is satisfactory, covering organic impurities (including nitrosamines) and inorganic impurities. There is no risk for formation of nitrosamines, and all elemental impurities are below the ICH Q3D control threshold. Generally acceptable justifications for the proposed specification has been provided, referencing ICH and EMA guidance and batch/stability data as appropriate; however, some clarifications will be required at time of MAA, including further discussion regarding the limits for related substances. Note that according to provided batch data, there are no unknown degradation products present at levels above identification thresholds herein. Therefore, these considerations do not preclude the acceptance of batches of DP in the context of this procedure.

Overall, provided information in P.5 is acceptable in the context of this procedure, but additional information and discussion will be expected at the time of MAA.

The information provided on the reference standard is acceptable in the context of this procedure, but more data will be expected at MAA.

The commercial package for molnupiravir capsules is a high-density polyethylene (HDPE) bottle and polypropylene (PP) closure with heat induction seal liner. The packaging configurations studied in the formal stability studies detailed in P.8.1 support the use of the commercial container closure system. The provided information is acceptable in the context of this procedure, but additional information will be expected at the time of MAA.

Stability of the product

A shelf life of 18M shelf life, stored at 30°C in 60cc HPDE bottle is proposed. A number of batches, manufactured as per P.3 and controlled as per P.5 are on stability, and updated data will be required at MAA. The applicant has demonstrated that the drug substance is photostable. The proposed shelf-life can be accepted in line with ICH Q1E and is supported by real-time data using slightly different capsule counts in the same primary container closure system.

Bulk storage study is still on-going, and additional data will be required at MAA.

Overall, the drug product appears very stable under the defined storage conditions.

Regional information

A post approval change management protocol (PACMP) to extend the shelf-life of the drug product has been submitted. It is generally acceptable, and minor changes are required at time or MAA.

A process validation scheme has been submitted. It is generally acceptable, and minor changes are required at time or MAA.

4.3. Non-clinical aspects

Pharmacology

Molnupiravir (MOV), which is also referred to as MK-4482 and EIDD-2801 throughout the dossier, is the 5'-isobutyrate prodrug of a broadly active, antiviral ribonucleoside analog, N-hydroxycytidine (NHC; also referred to as EIDD-1931), developed for the oral treatment of adult patients with COVID-19. MOV is hydrolyzed by esterases either during or after absorption to deliver NHC into systemic circulation. Once distributed inside cells, NHC is phosphorylated to its corresponding triphosphate anabolite (NHC-TP; also referred to as EIDD-2061), and acts as a competitive alternative substrate for virally encoded RNA-dependent RNA polymerase (RdRp). Owing to the ability of the N4-hydroxycytosine base of NHC to tautomerize, NHC-TP can pair with either guanosine or adenosine, and consequently can substitute for either Cytidine Triphosphate (CTP) or Uridine Triphosphate (UTP), respectively. This results in an accumulation of mutations in the viral genome with each cycle of viral replication, referred to as an error catastrophe mechanism of action, in which viral decay acceleration leads to viral extinction by increasing the viral mutation rate beyond a threshold where the virus can replicate.

Primary Pharmacodynamics

In-vitro data from the literature have shown that NHC has activity against several RNA viruses, including SARS-CoV-2, in multiple cell types (including Vero E6, HuH-7, Calu-3 lung epithelial cells and A549-ACE2 cells), with EC₅₀s in the sub- to low- μ M range. The antiviral activity of NHC was specific and not due to cellular toxicity since CC₅₀ values were above the IC₅₀ with selectivity index values between 1.24 and >130 depending on the cell line used.

The antiviral activity of NHC against SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) and B.1.617.2 (Delta) was demonstrated using a cytopathic effect protection assay in Vero E6 cells, with reported IC₅₀ values of 1.59 μ M, 1.77 μ M, 1.32 μ M and 1.68 μ M respectively, compared with 1.41 μ M for WA1 (USA-WA1/2020). The corresponding IC₅₀ values for remdesivir were 0.91 μ M, 0.96 μ M, 0.59 μ M and 1.08 μ M, for Alpha, Beta, Gamma and Delta variants respectively, and 1.07 μ M for WA1.

A non-infectious SARS-CoV-2 reporter replicon assay was used to assess the activity of NHC against replicons encoding specific NSP12 (polymerase) and NSP14 (exonuclease) substitutions. Remdesivir resistance-associated variants in the NSP12 protein (NSP12-F480L, NSP12-D484Y, NSP12-V557L, NSP12-E802A, NSP12-E802D) identified in tissue culture passaging experiments were tested. NHC was similarly active (EC₅₀ values <1.6-fold) against replicons with remdesivir resistance-associated amino acid substitutions in NSP12 (polymerase). Moreover, treatment-emergent NSP12 and NSP14 variants NSP12-T739I, NSP14-A220S, NSP14-A220T, NSP14-A220V, NSP14-S503L and NSP14-S503 were evaluated. These variants were observed in NP swab samples from 3 or more participants who had received molnupiravir in Phase 2 studies. NHC was similarly active (EC₅₀ values <1.6-fold) against replicons with treatment-emergent NSP12 and NSP14 (exonuclease) variants in the replicon assay.

While studies to evaluate selection of resistance to NHC with SARS-CoV-2 in cell culture and in clinical studies have not been completed, NHC was evaluated in resistance selection assays against WT mouse hepatitis virus (MHV) and WT MERS-CoV by passage in cell culture and the NHC sensitivity of passage 30 populations was tested. After 30 passages there was a modest change in NHC susceptibility (~2-fold increase in EC₉₀) for MHV and MERS-CoV, suggesting a low likelihood of resistance development to NHC.

In addition, two remdesivir-resistance mutations (F476L and V553L) did not confer cross-resistance to NHC in an *in-vitro* virus replication assay. The activity of molnupiravir was evaluated in Vero E6-ACE2

cells against SARS-CoV-2Engl2 after serial passage in media supplemented with or without remdesivir. Remdesivir, showed 2- to 2.5-fold increase in IC_{50} against the Rem2.5p13.5 strain. Molnupiravir showed a minimal change in IC_{50} against Rem2.5p13.5 (IC_{50} 9.14 μ M) compared with SARS-CoV-2Engl2 (IC_{50} 8.92 μ M).

NHC exhibits low cytotoxicity (CC_{50}) on mammalian cell lines and was poorly efficient to incorporate into mitochondrial RNA. MOV inhibited proliferation of myeloid and erythroid colonies at concentrations 296 and 958-fold higher than MOV clinical concentrations. Overall, the cytotoxic effect of NHC and MOV in the cellular models assayed was low with good selectivity index against SARS-CoV.

In vivo

Molnupiravir 500 mg/kg significantly reduced infectious SARS-CoV-2 levels in lung tissue from infected Lung only Mice (LoM; immunodeficient mice implanted with human lung tissue) when treatment was initiated 12hr pre-infection and 24 or 48 hrs post-infection, although antiviral activity was decreased when treatment was delayed to the 48hour timepoint. To better define the therapeutic window of opportunity of the drug it would have been desirable if MOV were evaluated at later times.

The ability of molnupiravir to mitigate SARS-CoV-2 infection and block transmission was examined in a ferret model of intranasal infection with 1×10^5 pfu of SARS-CoV-2. Treatment of infected ferrets with MOV twice daily via oral gavage (either 5 or 15 mg/kg BID starting 12 hours post-infection, or 15 mg/kg BID starting 36 hours post-infection) significantly reduced the SARS-CoV-2 viral load in the upper respiratory tract within 12h of treatment initiation. In a second study to examine the impact of MOV treatment on viral transmission, ferrets were infected and treated with 5 mg/kg twice daily or vehicle starting 12 h post-infection. After 30 h, each ferret was co-housed with 2 uninfected ferrets. The contact ferrets of vehicle-treated animals began to shed SARS-CoV-2 within 20 h of co-housing but no infectious particles or RNA were detected in the contacts of ferrets that had been treated with molnupiravir.

In a Syrian hamster model of SARS-CoV-2 infection and disease, molnupiravir prophylaxis or treatment gave decreases in viral RNA titres and infectious virus from lungs several days post infection.

In Syrian hamsters infected with 1×10^5 TCID₅₀ units of the B.1-G (Wuhan strain), B.1.1.7 (Alpha) or B.1.351 (Beta) variants of SARS-CoV-2, treatment with molnupiravir 200 mg/kg BID gave statistically significant reductions in viral RNA copies per mg of lung tissue and in infectious virus lung titres regardless of variant.

Secondary Pharmacodynamics

Both molnupiravir and n-hydroxycytidine (NHC) were tested for potential secondary pharmacodynamic activity *in vitro* against a panel of 108 enzymes, receptors and ion channels, with $\geq 50\%$ inhibitory activity considered significant and reported at only one target, human COX-2. For molnupiravir, a follow-up dose-response assay reported an IC_{50} of 6.33 μ M against COX-2, which is not considered clinically relevant given an anticipated clinical C_{max} of 0.026 μ M at the 800 mg BID dose. However, for NHC the anticipated clinical C_{max} is 10.8 μ M at an 800 mg BID dose, therefore the potential for off-target inhibitory activity cannot be excluded based on a maximum concentration of 10 μ M NHC used in the *in vitro* assay.

Safety Pharmacology

All pivotal safety pharmacology study reports contain GLP compliance statements, indicating they have been conducted in accordance with the principles of GLP, in an OECD MAD adherent country. Both *in vitro* and *in vivo* studies were conducted to address the safety pharmacology core battery, in line with ICH S7A. *In vitro* hERG assays were conducted with both molnupiravir and NHC applied to HEK cells

stably expressing the hERG channel. Greater than 50% inhibition of the hERG current was not achieved in either study at the concentrations of test-article applied. The molnupiravir IC₅₀ was estimated at > 30 µM, and the NHC IC₅₀ at > 300µM, 1000-fold and 28-fold greater than the respective clinical C_{max} at the 800mg BID dose, supporting a low potential for inhibition of IKr and QT prolongation associated with both molnupiravir and NHC at clinically relevant concentrations.

For the *in vivo* safety pharmacology studies, no TK parameters were included but NHC C_{max} values were extrapolated from 28-day TK studies in rats and dogs. Exposure margins are expressed based on population pharmacokinetics analysis in adult patients with COVID-19 from P001 and P002 clinical trials (Part 1), where a 800 mg BID molnupiravir dose resulted in an NHC C_{max} of 10.8 µM.

The CNS and respiratory safety pharmacology studies were conducted in male Sprague Dawley rats and no test-article related findings are reported. A single dose no observed effect level (NOEL) of 500mg/kg for neuropharmacological, body temperature and respiratory changes in male rats is reported, associated with NHC exposures 16-fold higher than the anticipated clinical C_{max}. Two cardiovascular safety pharmacology studies were conducted in conscious telemetered beagle dogs and no test-article related findings are reported. A NOEL at the highest dose tested of 17 mg/kg is reported from the first study, associated with a 1.4-fold margin to the anticipated clinical C_{max}, providing minimal reassurance of safety. However, the second CVS safety pharmacology study also reported no test article-related effects on any BP parameters, HR, ECG parameters, QT-related parameters or body temperature following single oral dosing at 50 mg/kg. Extrapolation from the same available TK data gives a 5-fold safety margin from the reported dog NOEL to the anticipated clinical NHC C_{max}.

Pharmacodynamic Drug Interactions

The antiviral activity of NHC against SARS-CoV-2 was evaluated in vitro by measuring the reduction of the SARS-CoV-2 cytopathic effect on infected Vero E6 cells. The antiviral activity of lamivudine (3TC), abacavir, emtricitabine (FTC), hydroxychloroquine, nelfinavir, remdesivir, ribavirin, sofosbuvir and tenofovir against SARS-Cov-2 was also determined for each compound alone and in combination with NHC across a range of concentrations. NHC, nelfinavir and remdesivir when tested alone demonstrated antiviral activity against SARS-CoV-2 with EC₅₀ values of 1 µM, 0.7 µM and 1.7 µM, respectively. Cytotoxicity in Vero E6 cells was also measured in parallel, in uninfected cells, to quantify compound toxicity. No cytotoxicity was reported for any compound tested (CC₅₀ >20 µM) with the exception of nelfinavir, which was cytotoxic at high concentrations (CC₅₀ = 11 µM). Neither synergy nor antagonism was observed for anti-viral activity in vitro against SARS-COV-2 between NHC and the other agents tested, supporting a lack of relevant pharmacodynamics drug interactions between NHC and any of the other anti-viral compounds tested.

Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of MOV were determined in mice, rats, dogs, monkeys and ferrets.

Absorption

MOV is a 5'-isobutyrate ester prodrug cleaved by esterases present in the intestine and liver during absorption/hepatic first pass, delivering the nucleoside metabolite NHC into systemic circulation, as a result only very low levels of MOV were detected in plasma. MOV is efficiently absorbed in mice after oral feeding and converted to NHC generating high levels of NHC in animal plasma. The oral bioavailability of NHC in mice is 37-45%. MOV when orally administered in rats and dogs was well absorbed and resulted in high bioavailability of NHC, and significantly improved the oral exposure to NHC in monkeys when compared to oral administration of NHC itself. The bioavailability of NHC after

an oral dose of MOV in rats and dogs was 52% and $\geq 77\%$, respectively. MOV generally provided dose-proportional exposures of NHC in all preclinical species after oral dosing.

Distribution

MOV, NHC, and NHC-TP were quantified in some tissues (lung, spleen, kidney, liver, heart and brain) from mice, rats, dogs, monkeys and ferrets following single or multiple oral doses of MOV. In general, MOV was either not detected or was near the detection limit in these tissues. NHC and NHC-TP were observed in all tissues and their exposures were generally dose dependent. In most species, NHC-TP typically had the highest exposures in lung and spleen, and the lowest levels in brain.

Distribution to bone marrow was also assessed in rats, but not in dogs where significant bone toxicity was observed. No data are reported for distribution to other tissues which can be considered as relevant, such as bone and cartilage, the GI tract or reproductive tissues.

The protein binding of NHC in CD-1 mouse, SD rat, beagle dog, cynomolgus monkey, and human plasma, and in human alpha1-acid glycoprotein and human serum albumin was measured. The unbound fraction of NHC was approximately 1 in all matrices and at all concentrations tested. The plasma binding of MOV was not assessed since it is not stable in plasma.

Metabolism

- *In vivo* metabolism

The *in vivo* metabolism of MOV was studied in male BDC Wistar Han rats and male intact beagle dogs following oral administration of [^{14}C]MOV formulated as a solution in 1% methylcellulose at 30 mg/kg. The majority of the radioactive dose was retained in the body, with 54% recovered from the animal carcasses. The low recovery in faeces (6.8%) indicates MOV-related radioactivity was well absorbed in rats, likely $>90\%$. Given the short $t_{1/2}$ of NHC in rat plasma when dosing MOV as well as the low levels of NHC and NHC-TP in tissues observed after 24 hr in a single dose distribution study, the retained radioactivity in the carcass suggests that, as was observed *in vitro*, the majority of the dose was ultimately metabolized to pyrimidine metabolites (uridine, cytidine, etc.), which then enter the endogenous pyrimidine pool.

In human urine following oral administration of MOV, NHC, cytidine, uridine, and an NHC-glucuronide were detected by LC/MS/MS. All exhibited approximate dose-dependent increases in concentration, suggesting that some amount of the endogenous pyrimidines were derived from the oral dose of MOV. Overall, these data are consistent with the expectation that the majority of the MOV-related dose in animals and humans is converted to NHC, NHC-TP, and (or ultimately to) uridine and/or cytidine which then mix with the endogenous nucleoside pool.

- *In vitro* metabolism

MOV was relatively unstable in mouse, rat, and monkey plasma (all $t_{1/2} \leq 0.4$ hr), while more stable in human and dog plasma ($t_{1/2}$ 1.05 and 3.2 hr, respectively). MOV was relatively unstable in mouse, rat, dog, and monkey liver microsomes ($t_{1/2}$ 0.02 - 0.08 hr) while more stable in human liver microsomes ($t_{1/2}$ 1.2 hr). MOV was stable in simulated gastric and intestinal fluids ($t_{1/2} > 24$ hr).

NHC was stable when incubated with plasma, whole blood, liver microsomes, and liver S9 extracts and intestinal microsomes from mouse, rat, dog, monkey, and human ($t_{1/2}$ all ≥ 3 hr).

MOV and/or NHC are taken up by all tissue culture cell lines tested, (A549, BEAS-2B, CEM, HepG2, Huh7, PC-3 and Vero cells), at concentrations up to 100 μM , and converted to the pharmacologically active NHC-TP. NHC is also taken up and metabolized to NHC-TP by primary cells such as human astrocytes, hBTEC and hepatocytes (mouse, monkey, and human), at concentrations up to 20 μM .

Metabolism of [^{14}C]MOV (10 μM) was studied in pooled cryopreserved hepatocytes. Hydrolysis of MOV to NHC was the major route of metabolism, and NHC accounted for 56, 73, 86, and 71% of the radioactivity in rat, dog, monkey, and human hepatocytes, respectively. All metabolites observed in human hepatocyte incubations were also detected in the nonclinical species. The conversion of NHC to NHC-TP varies between cell lines, therefore the consistency of the phosphorylation not completely characterised. The concentrations of NHC used in some of these studies was higher than the CC50 values provided in a reference. CC50 values were not provided for all cell lines used; therefore, the cytotoxicity of NHC in all the cell lines tested has not been fully established. In addition, the potential for reduction of NHC to 2'-deoxy-NHC has not been discussed by the applicant.

Excretion

The recovery of [^{14}C]MOV-related radioactivity in excreta from BDC rats and intact dogs was low (<13%) indicating that the majority of the dose was retained in the body. The low recovery in rats and dog excreta was anticipated given a major route of metabolism of [^{14}C]MOV *in vitro* was the ultimate formation of uridine and/or cytidine, which *in vivo* would mix with the endogenous nucleoside pools and remain in the body.

Pharmacokinetic Drug Interactions

Molnupiravir and NHC as victims

MOV is hydrolysed to NHC by the high capacity esterases CES1 and CES2. Following the uptake of circulating NHC into cells, host kinases and phosphatases involved in the endogenous pyrimidine nucleoside pathways then anabolize/catabolize NHC to/from NHC-TP. Preclinical *in vitro* and *in vivo* metabolism studies suggest the ultimate route of elimination of MOV/NHC-related material is metabolism to endogenous pyrimidine nucleosides (uridine and/or cytidine). The mitochondrial amidoxime reducing components (mARC1 and mARC2) have been reported to convert NHC to cytidine, and cytidine deaminase readily converts NHC to uridine. *In vitro*, NHC was found to be a substrate of the human nucleoside transporters CNT1, CNT2, CNT3, and ENT2 while MOV was a comparatively weak substrate of CNT1, and neither MOV nor NHC were substrates of human MDR1 P-gp or BCRP. Based on these data, other drugs are not anticipated to affect the tissue levels of NHC-TP resulting from an oral dose of MOV.

Molnupiravir and NHC as perpetrators

In vitro studies demonstrated that MOV is not an inhibitor of major human CYPs (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4). However, the concentration range of NHC tested in these studies was approximately 10-fold the clinical C_{max} (10.8 μM), and therefore not in accordance with EMA guidance (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2**).

Neither MOV nor NHC inhibited MDR1 P-gp or BCRP. In addition MOV did not inhibit presystemic OAT and OCT transporters (OATP1B1, OATP1B3, OCT1). However, *in vivo* inhibition of some transporters (OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 and OAT3) by NHC, cannot currently be excluded as the observed K_i value (> 100 μM) could be less than the concentrations given for 25*[I]_{u, inlet, max} (600 μM), or 50* unbound C_{max} , (540 μM).

In vitro studies on the potential induction of CYP enzymes (CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4) by MOV or NHC demonstrated that MOV is not and inducer of these major human CYPs. Again, the concentration range on NHC tested was not in accordance with the Guideline on investigation of drug interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2**).

No clinical interaction studies have been performed with molnupiravir. However, no substantial risk for clinically important drug interactions to occur is expected when dosing with molnupiravir 800 mg twice daily for 5 days based on the limited available in-vitro data.

In conclusion, the nonclinical pharmacokinetic studies are considered sufficient for this procedure.

Toxicology

As a new chemical entity the nonclinical toxicology package for molnupiravir has been designed in line with the requirements of ICH M3 (R2) and taking into consideration the proposed treatment period of 5-days in duration. The species used for the GLP compliant pivotal studies included rats, dogs and rabbit and are considered appropriate based on the similar PK profile seen in these species compared to humans. Furthermore, the pharmacological target of molnupiravir is an exogenous entity and therefore there are no uncertainties related to potential differences in pharmacological activity between species. For some studies the toxicokinetics of molnupiravir and NHC were measured. Considering the rapid conversion of molnupiravir to NHC and the low levels of molnupiravir measured, exposure margins have been calculated to the NHC levels measured.

Single dose toxicity studies

Single dose toxicities studies were incorporated into preliminary non-GLP exploratory studies in mice, rats and dogs with a top dose utilised in each study of 2000 mg/kg. No mortality was seen in any of the studies. For the study in mice, the animals were dosed directly with NHC and not molnupiravir. In mice there was evidence of doses of NHC ≥ 1500 mg/kg not being tolerated, with decreases in food consumption and body weight gain seen in the days after treatment. Similar signs of weight loss and decreased food consumption were seen in rats at the top dose of 2000 mg/kg. In contrast, GI effects were seen at all dose levels in dogs (from 300 mg/kg). Although the studies are not GLP compliant they provide some limited information in relation to the potential effects associated with overdosing.

Repeat dose toxicity studies

The pivotal nonclinical repeat dose toxicity studies include 28-day studies in rats and dogs as well as a 13 week study in rats only. All of the studies involved daily oral dosing and the 28-day studies included recovery periods of 14-days in rats and 28-days in dogs; however, for the study in dogs the recovery period was more limited for the top dose group because of the toxicity noted, which necessitated the early termination of this group. As outlined in ICH M3 (R2) for a therapeutic indicated for up to 2-weeks duration of administration, a 1 month study is expected in both rodent and non-rodent species and therefore the duration of the provided studies is in-line with the expectations for the proposed posology of 5-days treatment.

In the 28-day study in rats the test article was generally well tolerated and findings were limited to slightly lower body weight and food consumption for males at the top dose of 500 mg/kg in the initial weeks of treatment. The only other finding of note was increased liver weight at 500 mg/kg which was not associated with any microscopic findings or changes in any clinical chemistry parameters. In addition, this observation was not seen in the subsequent 13-week study, however, it is noted that increased transaminases have been observed in the clinic. The exposure at this dose level represents a

margin of exposure of 7.8 and 4.2 fold respectively for males and females compared to the expected clinical exposure at 800 mg Q12H.

The subsequent 13-week study in rats utilised 1000 mg/kg as the top dose group and without including a recovery group. Based on the previous findings the absence of such recovery groups appears appropriate and in line with 3R's principles. The lowest dose differed between the sexes with 150 mg/kg used in males and 200 mg/kg because of expected differences in exposure, which did not materialise. In this study with the extended dosing period, much more pronounced effects were seen on body weight, particularly in males, and occurred at all dose levels and in a dose-dependent manner. The effect was less pronounced in females and only seen at the mid- and high-dose groups. The decreases in body weight gain correlated with slight decreases in mean food consumption. Upon necropsy there were significant alterations in the weight of multiple organs in males at the 1000 mg/kg dose which were considered to be secondary to the decreased body weight gain and did not correlate with microscopic findings. The most notable findings from the study were effects on cartilage and bone seen at doses $\geq$ 500 mg/kg. This included increased thickness of the growth cartilage of the epiphysis of long bones and patella. In the femur and tibia at 1000 mg/kg in males, the increased thickness was associated with decreased osteogenesis and decreased trabecular bone in the metaphysis. In addition to these findings in the long bones, alterations of chondrocyte distribution within the matrix of the cartilage of the trachea were seen in males at doses $\geq$ 500 mg/kg. Because of the lack of recovery groups there is no information on the potential reversibility of these findings. Such effects were not seen in the previous 28-day study and therefore the effects may only occur with longer duration of treatment. In addition, the rats used were 5 weeks of age at the time of initiation of the 13-week study compared to 8-9 weeks old, which may also have impacted the observations seen. Long-bone growth would be more active in younger rats than in older rats (Zoetis *et al*, 2003). Furthermore, considering that the proposed indication is for adults only, where the bone growth plates are closed, the findings are likely of limited relevance. The effects seen on the trachea were minimal in nature and did not have any functional consequence. Based on the bone/cartilage findings the NOAEL was considered 150 mg/kg in males (margin of exposure of 0.7 fold) and 500 mg/kg in females (3.3 fold margin of exposure).

Significant toxicities were seen in the 28-day study in Beagle dogs, which necessitated an interruption of dosing in the mid and top dose groups of 17 and 50 mg/kg on Days 12/14 and Days 21/22 respectively due to marked weight loss, inappetence and critical haematology findings. Upon necropsy the major finding in these groups was discolouration in the GI tract which was adjudged to be secondary to haemorrhaging as a result of thrombocytopenia. The severity of the macroscopic and microscopic findings appeared to be dose related. The haematology findings suggested bone marrow changes affecting all haematopoietic cell lines and causing subsequent hematological abnormalities (including total WBC count, lymphocytes, neutrophils, reticulocytes, RBCs and platelets) at doses $\geq$ 17 mg/kg. The effects on haematopoietic cells worsened with increased duration of treatment with the most severe effects seen between 14 and 21 days of treatment depending on the dose involved. At the mid dose of 17 mg/kg there was some evidence of reversibility of the bone marrow effects upon treatment cessation. Of note, no effects were seen on bone or cartilage in dogs. There is a margin of exposure of 0.1 fold at the NOAEL of 6 mg/kg with the 17 and 50 mg/kg doses having margins of exposure of 0.4 and 1.6 fold respectively.

Much more significant toxicity was seen with molnupiravir administration in dogs compared to rats, despite the higher dosing and longer durations of treatment in rats. The basis for such differential sensitivity between species is unclear. As previously discussed, there are deficiencies in the secondary pharmacology screen which may have precluded the identification of potential off-targets of molnupiravir. Furthermore, it is noted that exposure levels for NHC and NHC-TP in bone marrow were

only quantified in the case of rats. The pronounced effects on bone marrow seen in dogs have to date have not been seen clinically (see clinical section) and were not observed in mice, rats, rabbits or monkeys at exposures in excess of that seen clinically and for durations of at least 7-days up to 3-months.

Genotoxicity

A summary of the genotoxicity studies is provided in the table below:

Overview Table of Genotoxicity Studies:

Type of test/study ID/GLP	Test system	Concentrations/Concentration range/ Metabolising system	Results Positive/negative/equivocal
Gene mutations in bacteria/Study TT #16-7851/Non-GLP	Salmonella strains TA1535, TA100, TA98 & TA1537; E. coli WP2 <i>uvrA</i>	NHC at 1.5 to 5000 µg/ plate incorporation method +/- S9	Positive in E. coli strain WP2 <i>uvrA</i> ≥ 5 µg/plate with and without activation. Negative in strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537 with and without activation.
Gene mutations in bacteria/Study TT #19-7810/GLP	Salmonella strains TA98, TA100, TA102 TA1535, & TA1537; E. coli WP2 <i>uvrA</i>	Molnupiravir ranging from 1 to 5000 µg/ plate incorporation method +/- S9	Positive at ≥ 25.0 µg/plate in strains TA102 and WP2 <i>uvrA</i> with metabolic activation; ≥ 500 µg/plate in strain WP2 <i>uvrA</i> and ≥ 1000 µg/plate in strain TA102 without metabolic activation. Negative in strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537 with and without activation.
Gene mutations in mammalian cells/Study TT #20-7806/GLP	TK6 cells,	- S9 for 4 h: 20.6 to 330 µg/mL with 40 hour recovery + S9 for 4 h: 2.58 to 330 µg/mL with 40 hour recovery -S9 for 27 h: 2.58 to 330 µg/mL	Negative.
Chromosomal aberrations in vivo/Study TT #19-7816/GLP	Rat, micronuclei in bone marrow	500, 1000 & 2000 mg/kg once daily for 2 consecutive days	Negative.
Gene mutagens in vivo/TT #20-7808/GLP	Peripheral Blood Erythrocyte Pig-a Mutation Assay in Rats	50, 150 or 500 mg/kg once daily for 28 days with sampling Day 29.	Equivocal. Statistically significant increases in the incidence of mutant RBCs and RETs at 500 mg/kg compared to control. Incidence of mutant RBCs was also statistically significant at 50 and 150 mg/kg. Values were typically within the 95% upper limit of the historical control values database. The increase was not dose-related when evaluated with an appropriate trend test.
Gene mutagens in vivo/TT #20-9025/GLP	Mutation Assay at the cII Locus male transgenic Fischer 344 Big Blue® rats	50, 150 or 500 mg/kg once daily for 28 days with sampling Day 31	Negative. No significant increase in mutant frequencies seen in any tested tissues (liver and bone marrow).

A non-GLP compliant Ames study was performed with NHC and a GLP compliant study with molnupiravir. With NHC in the E. coli WP2 *uvrA* strain all plates ≥ 5 µg with and without metabolic activation were positive for revertants. With molnupiravir mutagenic potential was also seen in the WP2

Lagevrio

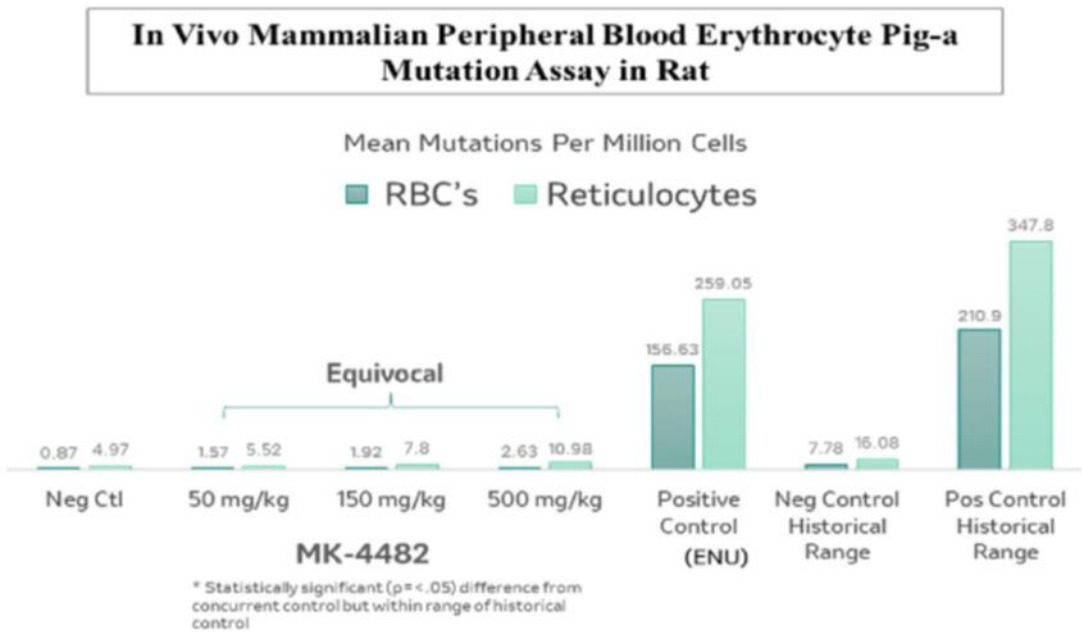
CHMP Rapporteur's updated assessment report
EMA/H/A-5(£)/1512 - Molnupiravir

uvrA strain, as well as in the TA102 strain, which was not tested in the study with NHC. In contrast to that seen with NHC, metabolic activation reduced the dose level at which mutagenicity was seen with molnupiravir. The Applicant has argued that the positive bacterial mutagenicity result is likely to be a result of incorporation into the bacterial DNA of the NHC-TP. NHC-TP is a ribo- and not deoxy-nucleotide, and thus the ribonucleotide itself is not expected to be significantly incorporated into eukaryotic cell DNA *in vivo*.

The *in vitro* micronucleus test was performed in TK6 cells using levels of molnupiravir up to 330 µg/mL which is equivalent to the maximum concentration of 1 mM in the OECD 487 guideline. Under the conditions of the study there was no increased percent of micronucleated cells noted for the test article with the positive controls functioning as expected.

The *in vivo* micronucleus test was performed in rats after 2 consecutive days of dosing up to 2000 mg/kg. No increase in micronuclei was seen up to the top dose of 2000 mg/kg. The study did not include a measurement of toxicokinetics, although effects were seen on body weight gain and food consumption in both males and females. However, no evidence of bone marrow toxicity was seen up to the top dose.

To better understand if the mutation effects observed in bacteria are relevant in a whole animal mammalian system, the mutagenicity of molnupiravir was assessed using the phosphatidyl inositol glycan class A gene (Pig-a) mutation assay on circulating blood erythrocytes in rats after daily dosing at 50, 150 or 500 mg/kg for 28 days. No substantial reduction in the %RETs was observed for any of the molnupiravir-treated groups when compared to the concurrent negative control value. Therefore, molnupiravir did not cause cytotoxicity following daily oral administration up to 500 mg/kg/day for 28 consecutive days to male rats. Statistically significant differences from control animals were seen at all dose levels for mutant RBCs and at the top dose of 500 mg/kg for mutant RETs (see figure below). However, based on a lack of a dose-related trend and the fact that the values measured fell within the historical control range the study was deemed to be equivocal in-line with the predetermined criteria for positive results.



ENU= N ethyl-N-nitrosourea; MK-4482=Molnupiravir or MOV; Neg Ctl = Negative Control; Pos=Positive; RBCs = Red blood cells

Because of the equivocal findings in the Pig-a mutation assay an additional *in vivo* mutation assay was performed at the cII Locus in Big Blue® Transgenic F344 Rats. Doses of 0 (vehicle control), 50, 150 and 500 mg/kg/day were administered daily for 28 days with sampling on Day 31. The results of the assay met all validity criteria and no significant increase in mutant frequencies were seen in either the liver or the bone marrow indicating a lack of mutagenic effect in these tissues. No exposure was measured, however, there were some clinical observations noted in the top dose group as well as effects on body weight. Given the assay can utilise any tissue, no justification has been provided for the choice of tissues examined and it is unknown whether sufficient exposure occurred in these tissues. In the context of a MAA, further information will be required to address this issue and allow for a definitive conclusion on the results of this assay.

A study in the literature has suggested that NHC displays host mutational activity in an animal cell culture assay (Zhou et al. J Infect Dis. 2021. doi: 10.1093/infdis/jiab247). Using a modified hypoxanthine phosphoribosyl transferase (HPRT) gene mutation assay the authors find that NHC is also mutagenic to the host in the HPRT mutagenesis assay. The mechanism is hypothesised to occur via metabolism of NHC by the host cell to the 2' -deoxyribonucleotide form by ribonucleotide reductase and then incorporated into DNA, leading to mutagenesis of the host. However, it should be noted that the study is non-GLP, uses a non-standard study design with treatment for 32 days (compared to typical 3-6 h exposure as per OECD guideline) and is lacking any information on the source of NHC and its purity level. For the current submission, data on the extent of metabolism of NHC to its 2-deoxyribonucleoside 5' -diphosphate derivative by ribonucleotide reductase *in vivo* in rat and human are missing.

A complete lack of genotoxic potential cannot be definitively concluded. However, based on the totality of the data and in the context of the proposed clinical use for 5-days duration, the genotoxic risk could be considered justifiable in the context of the clinical benefit.

Carcinogenicity

No carcinogenicity studies have been completed to date. Considering that the duration of treatment is limited to 5 days then the absence of carcinogenicity studies is in-line with the recommendations of ICH S1A. There are no microscopic findings from the limited duration repeat dose toxicity studies indicative of pre-neoplastic changes.

Reproductive and developmental toxicity

Separate male and female fertility studies were performed with molnupiravir in rats at oral doses up to 500 mg/kg/day. In both studies no effects were seen on fertility parameters or early fetal development. The male fertility study did not include an examination of sperm parameters. Toxicokinetics were measured in both and suggested that the males achieved exposures approx. 3 fold higher than females at the top dose of 500 mg/kg. Non-adverse clinical effects on weight and food consumption were seen in the study in males only at the top dose. At the NOAEL of 500 mg/kg in the male fertility study there is a margin of exposure of 6.1 and at the NOAEL of 500 mg/kg in females there is a margin of exposure of 2.1 compared to the predicted clinical exposure at 800 mg Q12H.

In a preliminary EFD study in rats significant maternal toxicity was noted at the top dose of 1000 mg/kg with body weight losses resulting in the early termination of 2 females at GD10. At this dose level an increase in post-implantation loss was seen (22.0%, versus 6.3% in controls) as well as reduced fetal body weights (26.4% for males and 23.5% for females). In addition, internal and skeletal malformations were seen including abnormal and/or small eye/socket, absent kidney, rib

malformations, thoracic and lumbar vertebra malformations. At the lower dose of 500 mg/kg decreased fetal body weight was seen in the absence of effects on post-implantation loss or molnupiravir related malformations.

Because of the maternal toxicity seen in the preliminary study, the definitive study utilised 500 mg/kg as the top dose. No molnupiravir-related malformations were seen at any dose level and the only developmental toxicity noted was decreased fetal weights at the top dose (13% and 11% for males and females respectively) which is comparable to the effects seen at the same dose in the preliminary study. Maternal toxicity was seen at the top dose of 500 mg/kg as evidenced by effects on maternal body weight and food consumption.

Toxicokinetics were measured as part of both studies in rats, however, toxicokinetics were not calculable in the definitive study at the top dose of 500 mg/kg in rats due to a sample volume error. The exposures measured at 100 and 250 mg/kg in the definitive study are largely comparable to that seen in the DRF study. The NOAEL for maternal and developmental toxicity was 250 mg/kg which represents a margin of exposure of 0.8 fold the NHC exposure measured at the RHD of 800 mg Q12H. The effects on fetal weight were seen at a margin of exposure of 2.9 fold and the post-implantation loss and malformations at 7.5 fold (both based on TK from the preliminary study).

In rabbits, the preliminary EFD study identified maternal toxicity at the top dose of 1000 mg/kg with effects on body weight and food consumption similar to that seen in rats. In addition, decreased faecal output was seen at this dose level. No developmental toxicity was reported at any dose level. For the definitive study the top dose used was 750 mg/kg based on the maternal toxicity noted at 1000 mg/kg in the preliminary study. At doses $\geq$ 400 mg/kg maternal toxicity was noted (effects on body weight, food consumption and faecal output) and based on these findings the Applicant has concluded that the NOAEL for maternal toxicity is 125 mg/kg. Developmental toxicity effects seen in the definitive study in rabbits and attributed to molnupiravir were limited to decreased live fetal weights (10% and 8.5% for males and females respectively) at the top dose of 750 mg/kg. However, in the study report provided (Study TT #21-7010; Table 9) there is an increased number of visceral malformations with molnupiravir treatment in 6 fetuses from 6 different litters in the 750 mg/kg group, compared to 2 in the control group. Although it is acknowledged that the incidence is low, it is notable that 2/6 of these malformations are absent kidney, which was also seen in the study in rats. Furthermore, there are effects seen on the gallbladder, which are not evident in control animals. The Applicant's position that these malformations are not molnupiravir-related is not currently accepted and further justification will be requested in the context of a MAA. At the NOAEL for maternal toxicity of 125 mg/kg there is a margin of exposure of 1.5 fold and at the Applicant's NOAEL for developmental toxicity of 400 mg/kg a margin of exposure of 6.5 fold. At the 750 mg/kg dose level there is a margin of exposure of 18-fold.

Of note, there is no data on the placental transfer of molnupiravir and/or NHC and the extent of embryo/fetal exposure in either species.

Prenatal and postnatal development studies have not been completed. Appropriate warnings as to the lack of animal lactation studies are included in the Conditions for Use. Some further edits to Section 5.5 of this document are required.

Local tolerance

Local tolerance was assessed as part of the repeat dose toxicity studies in mice, rats and dogs as is appropriate for an orally administered drug. The significant GI tract issues seen in the dog studies were considered secondary to the thrombocytopenia seen in this species. Additional ocular and dermal

irritation studies were performed which concluded that molnupiravir was a mild irritant in both settings, however, given the oral route of administration the significance of these findings is limited.

Phototoxicity

Both molnupiravir and NHC absorb light between 290 and 700 nm with a MEC > 1000 M⁻¹ cm⁻¹. A photoreactivity test using a ROS generation assay was conducted and neither molnupiravir nor NHC generated ROS at an aqueous concentration of 200 µM and in line with ICH S10 were not considered photoreactive.

Impurities

Proposed limits for NHC are justified on the basis of it being a major metabolite in all species. In addition, EIDD-2960, the penultimate intermediate in the drug substance synthesis, is qualified up to levels of 0.22% based on a 800 mg Q12H dosing regime and the levels seen in the batches used in the nonclinical toxicity studies.

In conclusion, the provided nonclinical toxicology package is considered sufficient for this procedure.

4.4. Clinical aspects

Before embarking on studies to assess the efficacy of molnupiravir in subjects with COVID-19, the applicant conducted a single Phase 1 safety and pharmacokinetics (PK) study in healthy subjects.

In this study (**MK4482-004**) powder in bottle (PIB) and dry filled capsules were used and their bioavailability was compared but not in a crossover fashion. No changes to the DFC formulation were made after dose and formulation selection in this study. Molnupiravir is to be supplied commercially as a Swedish Orange opaque size 0 dry filled hard capsule containing 200 mg of the active substance.

Since this study assessed formulations for efficacy studies and provided the basis for proceeding with 200 mg, 400 mg and 800 mg BID dosing in dose-finding efficacy studies, a brief description of the study and results is included below along with some other pertinent information for use.

MK-4482-004 was conducted in healthy male (84%) and female subjects (16%) aged from 19-60 years (mean 40 years) enrolled at a single site in the UK. The study comprised three parts.

Part 1 (Single Ascending Dose)

Part 1 comprised 8 dose-escalation cohorts and two formulations:

- Cohort 1: 50 mg EIDD-2801 or placebo (powder-in-bottle [PIB] formulation)
- Cohort 2: 100 mg EIDD-2801 or placebo (PIB formulation)
- Cohort 3: 200 mg EIDD-2801 or placebo (PIB formulation)
- Cohort 4: 400 mg EIDD-2801 or placebo (PIB formulation)
- Cohort 5: 600 mg EIDD-2801 or placebo (PIB formulation)
- Cohort 6: 800 mg EIDD-2801 or placebo (PIB formulation)
- Cohort 7: 1200 mg EIDD-2801 or placebo (capsule formulation)
- Cohort 8: 1600 mg EIDD-2801 or placebo (capsule formulation)

Subjects were randomised to receive EIDD-2801 or placebo in a 3:1 ratio (6 active; 2 placebo).

Molnupiravir (EIDD-2801) was quantifiable in samples from all subjects at 0.5 h after 800 mg but was present in low concentrations. Following single doses up to 800 mg (PIB formulation), **NHC (EIDD-1931)** appeared rapidly in plasma, with a median t_{max} range of 0.5 to 1.5 h. At ≤ 800 mg the EIDD-1931 plasma concentrations declined after C_{max} in an essentially monophasic manner, with geometric mean half-lives of between 0.907 and 1.29 h.

Table 12: Summary of the Plasma Pharmacokinetic Parameters for EIDD-1931 Following Single Oral Doses of 50 to 800 mg EIDD-2801 (Powder-in-bottle) for Protocol EIDD-2801-1001-UK

Matrix: Plasma; Analyte: EIDD-1931; Profile Day: 1

Parameter	EIDD-2801 PIB (fasted)					
	50 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	200 mg (N = 6)	400 mg (N = 6)	600 mg (N = 6)	800 mg (N = 6)
AUC_{last} (h*ng/mL)	415 (27.4) [6]	917 (27.5) [6]	1810 (20.0) [6]	4000 (20.2) [6]	6120 (21.6) [6]	8720 (10.4) [6]
$DAUC_{last}$ (h*ng/mL/mg)	8.30 (27.4) [6]	9.17 (27.5) [6]	9.05 (20.0) [6]	9.99 (20.2) [6]	10.2 (21.6) [6]	10.9 (10.4) [6]
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	432 (26.5) [6]	932 (27.0) [6]	1830 (19.6) [6]	4010 (20.2) [6]	6130 (21.4) [6]	8740 (10.4) [6]
$DAUC_{0-inf}$ (h*ng/mL/mg)	8.64 (26.5) [6]	9.32 (27.0) [6]	9.15 (19.6) [6]	10.0 (20.2) [6]	10.2 (21.4) [6]	10.9 (10.4) [6]
% AUC_{extrap} (%)	3.34 (66.6) [6]	1.42 (55.8) [6]	0.931 (68.3) [6]	0.288 (28.2) [6]	0.247 (65.3) [6]	0.245 (40.1) [6]
C_{max} (ng/mL)	223 (46.2) [6]	454 (42.2) [6]	926 (12.6) [6]	1850 (22.7) [6]	2720 (27.0) [6]	3640 (13.4) [6]
DC_{max} (ng/mL/mg)	4.47 (46.2) [6]	4.54 (42.2) [6]	4.63 (12.6) [6]	4.63 (22.7) [6]	4.53 (27.0) [6]	4.55 (13.4) [6]
t_{max} (h)	1.00 (0.517-1.00) [6]	1.00 (0.500-1.50) [6]	1.00 (0.500-1.00) [6]	1.00 (0.500-1.00) [6]	1.00 (1.00-1.00) [6]	1.00 (0.500-1.00) [6]
t_{last} (h)	5.00 (4.00-6.00) [6]	6.00 (6.00-6.00) [6]	7.50 (6.00-9.00) [6]	9.00 (9.00-12.0) [6]	9.00 (9.00-12.0) [6]	12.0 (12.0-12.0) [6]
$t_{1/2}$ (h)	0.945 (12.1) [6]	0.907 (10.1) [6]	1.02 (16.4) [6]	1.03 (8.86) [6]	1.06 (10.3) [6]	1.29 (7.10) [6]
CL_R (L/h)	0.747 (72.8) [6]	1.11 (50.3) [6]	0.824 (104) [6]	1.36 (104) [6]	2.35 (51.5) [6]	2.06 (17.9) [6]

AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable non-zero concentration (t_{last}); CL/F = apparent clearance following an extravascular dose; CL_R = renal clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation (%); n = number of subjects with valid observations; PIB = powder-in-bottle; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{last} = time of the last quantifiable concentration; t_{max} = time of the maximum observed concentration; % AUC_{extrap} = percentage of AUC_{0-inf} that is due to extrapolation from the last quantifiable concentration to infinity. Parameter starting with 'D' letter signifies the corresponding parameter was normalized by dose administered. Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max} and t_{last} , median (min-max) [n] statistics presented.

Following single doses of 1200 and 1600 mg (capsule formulation), median t_{max} was delayed relative to lower doses (1.5-1.75 h) and plasma concentrations were quantifiable until 24 h for 2 and 5 subjects, respectively. Decreases in plasma concentrations after C_{max} were biphasic and values of estimated t_{1/2} were longer (GM t_{1/2} 1.81 and 4.59 h). Where the last quantifiable concentration was at 12 h, t_{1/2} was consistent with that for the lower dose cohorts.

Table 13: Summary of the Plasma Pharmacokinetic Parameters for EIDD-1931 Following Single Oral Doses of 1200 to 1600 mg EIDD-2801 (Capsule) for Protocol EIDD-2801-1001-UK

Matrix: Plasma; Analyte: EIDD-1931; Profile Day: 1

Parameter	EIDD-2801 capsule (fasted)	
	1200 mg (N = 6)	1600 mg (N = 6)
AUC _{last} (h*ng/mL)	13800 (11.7) [6]	20700 (31.4) [6]
DAUC _{last} (h*ng/mL/mg)	11.5 (11.7) [6]	12.9 (31.4) [6]
AUC _{0-inf} (h*ng/mL)	13800 (11.8) [6]	20700 (31.4) [6]
DAUC _{0-inf} (h*ng/mL/mg)	11.5 (11.8) [6]	12.9 (31.4) [6]
%AUC _{extrap} (%)	0.196 (37.9) [6]	0.238 (32.1) [6]
C _{max} (ng/mL)	4500 (17.9) [6]	6350 (20.6) [6]
DC _{max} (ng/mL/mg)	3.75 (17.9) [6]	3.97 (20.6) [6]
t _{max} (h)	1.75 (1.00-2.50) [6]	1.50 (1.00-2.00) [6]
t _{last} (h)	12.0 (12.0-24.0) [6]	24.0 (15.0-24.0) [6]
t _{1/2} (h)	1.81 (73.5) [6]	4.59 (71.6) [6]
CL _R (L/h)	3.90 (29.8) [6]	4.08 (18.5) [6]

AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable non-zero concentration (t_{last}); CLF = apparent clearance following an extravascular dose; CLR = renal clearance; C_{max} = maximum observed concentration;

CV = coefficient of variation (%); n = number of subjects with valid observations; PIB = powder-in-bottle; t_{1/2} = apparent terminal elimination half-life;

t_{last} = time of the last quantifiable concentration; t_{max} = time of the maximum observed concentration; %AUC_{extrap} = percentage of AUC_{0-inf}.

t_{1/2} that is due to extrapolation from the last quantifiable concentration to infinity.

Parameter starting with 'D' letter signifies the corresponding parameter was normalized by dose administered.

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max}, and t_{last}, median (min-max) [n] statistics presented.

Maximum observed plasma concentrations of EIDD-1931 were between 229- and 912-fold higher vs. EIDD-2801 in subjects where EIDD-2801 concentrations were quantifiable. The geometric mean EIDD-1931:EIDD-2801 ratio based on C_{max} (MRC_{max}) at doses from 600 to 1600 mg EIDD-2801 was between 476 and 610.

Plasma concentration-time profiles of EIDD-1931 were generally well defined, with a percentage of AUC_{0-inf} that is due to extrapolation from the last quantifiable concentration to infinity (%AUC_{extrap}) of <10% for all subjects. Between-subject variability, as assessed by geometric CV, was generally low (<25%) to moderate (25% to 40%) for AUC₀₋₁₂, AUC_{last}, AUC_{0-inf} and C_{max}.

Part 2 (Food Effect)

Subjects were randomised to a treatment crossover sequence in a 1:1 ratio:

- Sequence 1: 200 mg EIDD-2801 (capsule formulation) in the fed state (within 30 minutes of a high fat breakfast) followed by 200 mg EIDD-2801 (capsule formulation) in the fasted state.
- Sequence 2: 200 mg EIDD-2801 (capsule formulation) in the fasted state followed by 200 mg EIDD-2801 (capsule formulation) in the fed state (as above).

There was a 14-day washout period between doses.

Following oral administration of 200 mg EIDD-2801 in the fed state, t_{max} for EIDD-1931 occurred later, with a median value of 3 h and a range of 2 to 4 h. The first quantifiable concentrations occurred between 0.5 and 1.5 h.

Generally, the slower absorption and later t_{max} in the fed state was reflected in a lower geometric mean C_{max}, with values of 575 ng/mL in the fed state compared to 893 ng/mL in the fasted state. The GLSM ratio for C_{max} in the fed state compared to the fasted state was 0.644 and the 90% CI did not include unity. The AUC_{0-inf} and AUC_{last} were similar in the fed and fasted state. The ratios of GLSMs were 0.955 and 0.959, respectively, and the 90% CIs included unity.

Table 23: Assessment of the Effect of Food on the Pharmacokinetic Parameters of EIDD-1931 Following Single Oral Doses of 200 mg EIDD-2801 (Capsule) for Protocol EIDD-2801-1001-UK

Matrix: Plasma; Analyte: EIDD-1931, Profile Day: 1

Parameter	Treatment	n	GLSM	Fed versus Fasted Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC _{0-inf} (h*ng/mL)	200 mg EIDD-2801 capsule (fasted)	10	1980	
	200 mg EIDD-2801 capsule (fed)	10	1890	0.955 (0.881, 1.03)
AUC _{last} (h*ng/mL)	200 mg EIDD-2801 capsule (fasted)	10	1950	
	200 mg EIDD-2801 capsule (fed)	10	1870	0.959 (0.881, 1.04)
C _{max} (ng/mL)	200 mg EIDD-2801 capsule (fasted)	10	893	
	200 mg EIDD-2801 capsule (fed)	10	575	0.644 (0.535, 0.775)
t _{max} (h) ^a	200 mg EIDD-2801 capsule (fasted)	10	1.00	
	200 mg EIDD-2801 capsule (fed)	10	3.00	1.75 (1.00, 2.50)

^a The n, median, and Hodges-Lehmann estimate of median difference (90% CI) from the Wilcoxon signed-rank test presented.

AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable non-zero concentration (t_{last}); CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GLSM = geometric least squares mean; n = number of subjects with valid observations; NC = not calculated; t_{max} = time of the maximum observed concentration

Model: ln(parameter) = treatment sequence + period + treatment + subject(treatment sequence) + random error, with subject(treatment sequence) fitted as a random effect

The GLSMs, ratios of GLSMs and corresponding CIs were obtained by taking the exponential of the LSMs, differences and corresponding CIs on the natural log (ln) scale.

The geometric mean t_{1/2} in the fasted state was 0.977 h and that in the fed state was 1.09 h. The between-subject variability, as judged by geometric CV, was moderate (25% to 40%) for AUC_{last}, AUC_{0-inf} and C_{max} in both the fasted and fed states.

It was concluded that the capsule formulation provided similar systemic exposure to EIDD-1931 (based on AUC_{0-inf} and AUC_{last}) as the PIB formulation at the same dose. However, C_{max} was up to 24% lower and t_{max} was up to 0.75 h later following administration of the capsule formulation.

Part 3 (Multiple Ascending Dose)

Part 3 comprised 7 dose-escalation cohorts, all of which received capsules:

- Cohort 1: 50 mg EIDD-2801 or placebo BID (capsule formulation)
- Cohort 2: 100 mg EIDD-2801 or placebo BID (capsule formulation)
- Cohort 3: 200 mg EIDD-2801 or placebo BID (capsule formulation)
- Cohort 4: 300 mg EIDD-2801 or placebo BID (capsule formulation)
- Cohort 5: 400 mg EIDD-2801 or placebo BID (capsule formulation)
- Cohort 6: 600 mg EIDD-2801 or placebo BID (capsule formulation)
- Cohort 7: 800 mg EIDD-2801 or placebo BID (capsule formulation)

Subjects in each cohort received EIDD-2801 or placebo in a 3:1 ratio. The first dose each day was given in the fasted state. There were no restrictions on or conditions applied to food before taking the second daily dose. A single dose was administered on the morning of Day 6 for the collection of steady-state PK blood samples.

As in Part 1, very few subjects had quantifiable concentrations of **EIDD-2801** on Day 1. On day 6 after the last dose of 600 mg EIDD-2801 was quantifiable in 3 subjects at 0.5 h with concentrations from 5.62 to 13.6 ng/mL. After the last dose of 800 mg EIDD-2801 was quantifiable for 4 subjects at 0.5 h with concentrations from 5.74 to 14.9 ng/mL.

EIDD-1931 appeared rapidly in plasma and was generally quantifiable from between 0.25 and 0.5 h on Day 1 at all dose levels. Half of those administered 200 mg BID and all except 1 administered ≥300 mg BID had quantifiable pre-dose samples on Day 6. Generally, t_{max} occurred between 1.00 and 2.50 h on Days 1 and 6.

Table 24: Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters for EIDD-1931 on Day 1 Following the First of Multiple Oral Doses of 50 to 800 mg EIDD-2801 (Capsule) for Protocol EIDD-2801-1001-UK

Matrix: Plasma; Analyte: EIDD-1931; Profile Day: 1

Parameter	EIDD-2801 capsule BID (fasted)						
	50 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 6)	400 mg (N = 6)	600 mg (N = 6)	800 mg (N = 6)
AUC _{last} (h*ng/mL)	444 (17.3) [6]	835 (19.9) [6]	1640 (15.5) [6]	3080 (17.4) [6]	3790 (19.5) [6]	6110 (26.9) [6]	8180 (21.5) [6]
DAUC _{last} (h*ng/mL/mg)	8.88 (17.3) [6]	8.35 (19.9) [6]	8.18 (15.5) [6]	10.3 (17.4) [6]	9.48 (19.5) [6]	10.2 (26.9) [6]	10.2 (21.5) [6]
AUC _{0-inf} (h*ng/mL)	461 (15.7) [6]	855 (19.8) [6]	1660 (15.3) [6]	3090 (17.4) [6]	3800 (19.5) [6]	6680 (17.6) [5]	8200 (21.6) [6]
DAUC _{0-inf} (h*ng/mL/mg)	9.22 (15.7) [6]	8.55 (19.8) [6]	8.32 (15.3) [6]	10.3 (17.4) [6]	9.51 (19.5) [6]	11.1 (17.6) [5]	10.3 (21.6) [6]
%AUC _{extrap} (%)	3.36 (43.6) [6]	2.19 (42.6) [6]	1.34 (90.5) [6]	0.395 (22.1) [6]	0.327 (34.4) [6]	0.201 (18.8) [5]	0.214 (52.4) [6]
AUC _c (h*ng/mL)	461 (15.7) [6]	854 (19.8) [6]	1660 (15.3) [6]	3080 (17.3) [6]	3800 (19.5) [6]	6110 (26.9) [6]	8190 (21.5) [6]
DAUC _c (h*ng/mL/mg)	9.22 (15.7) [6]	8.54 (19.8) [6]	8.31 (15.3) [6]	10.3 (17.3) [6]	9.50 (19.5) [6]	10.2 (26.9) [6]	10.2 (21.5) [6]
%AUC _{c,extrap} (%)	3.31 (43.8) [6]	2.17 (41.9) [6]	1.25 (104) [6]	0.119 (27.7) [6]	0.103 (51.7) [6]	0.00785 (37.0) [6]	0.00933 (47.7) [6]
C _{max} (ng/mL)	223 (19.4) [6]	395 (18.5) [6]	766 (16.3) [6]	1280 (15.2) [6]	1530 (23.2) [6]	2160 (31.4) [6]	2770 (13.3) [6]
DC _{max} (ng/mL/mg)	4.47 (19.4) [6]	3.95 (18.5) [6]	3.83 (16.3) [6]	4.27 (15.2) [6]	3.81 (23.2) [6]	3.60 (31.4) [6]	3.47 (13.3) [6]
t _{max} (h)	1.00 (1.00-1.00) [6]	1.25 (1.00-2.03) [6]	1.50 (1.00-1.50) [6]	1.50 (1.00-1.50) [6]	1.50 (1.00-2.00) [6]	1.75 (1.00-6.00) [6]	1.75 (1.50-2.50) [6]
t _{last} (h)	6.00 (4.00-6.00) [6]	6.00 (6.00-6.03) [6]	6.00 (6.00-9.07) [6]	9.00 (9.00-11.9) [6]	9.03 (9.00-11.9) [6]	11.9 (11.9-12.0) [6]	11.9 (11.9-11.9) [6]
t _{1/2} (h)	0.937 (14.0) [6]	0.918 (9.08) [6]	0.960 (10.4) [6]	1.09 (17.7) [6]	1.05 (13.1) [6]	1.16 (3.50) [5]	1.18 (7.28) [6]
CL _R (L/h)	0.848 (64.2) [6]	1.16 (94.6) [6]	0.833 (80.2) [6]	1.09 (40.4) [6]	1.20 (65.8) [6]	1.95 (21.3) [6]	2.78 (19.5) [6]

Table 25: Summary of Plasma Pharmacokinetic Parameters for EIDD-1931 on Day 6 Following Multiple Oral Doses of 50 to 800 mg EIDD-2801 (Capsule) for Protocol EIDD-2801-1001-UK

Matrix: Plasma; Analyte: EIDD-1931; Profile Day: 6

Parameter	EIDD-2801 capsule BID (fasted)						
	50 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 6)	400 mg (N = 6)	600 mg (N = 6)	800 mg (N = 6)
AUC _{last} (h*ng/mL)	414 (16.2) [6]	947 (15.7) [6]	1720 (26.0) [6]	2980 (16.3) [6]	3730 (21.6) [6]	7250 (28.1) [6]	8450 (18.5) [5]
DAUC _{last} (h*ng/mL/mg)	8.29 (16.2) [6]	9.47 (15.7) [6]	8.58 (26.0) [6]	9.92 (16.3) [6]	9.31 (21.6) [6]	12.1 (28.1) [6]	10.6 (18.5) [5]
AUC _c (h*ng/mL)	432 (14.9) [6]	968 (15.3) [6]	1730 (25.2) [6]	2960 (16.2) [6]	3710 (21.6) [6]	7110 (28.2) [6]	8330 (17.9) [5]
DAUC _c (h*ng/mL/mg)	8.65 (14.9) [6]	9.68 (15.3) [6]	8.65 (25.2) [6]	9.88 (16.2) [6]	9.28 (21.6) [6]	11.9 (28.2) [6]	10.4 (17.9) [5]
%AUC _{c,extrap} (%)	3.78 (50.8) [6]	1.82 (81.7) [6]	---	0.370 (NC) [6]	0.367 (NC) [6]	---	---
RA _{AUC_c}	0.938 (7.80) [6]	1.13 (9.25) [6]	1.04 (18.0) [6]	0.961 (14.7) [6]	0.977 (11.7) [6]	1.16 (12.2) [6]	1.09 (11.8) [5]
C _{max} (ng/mL)	188 (8.67) [6]	434 (14.0) [6]	742 (32.1) [6]	1100 (20.6) [6]	1470 (20.9) [6]	2240 (20.9) [6]	2970 (16.8) [5]
DC _{max} (ng/mL/mg)	3.76 (8.67) [6]	4.34 (14.0) [6]	3.71 (32.1) [6]	3.68 (20.6) [6]	3.67 (20.9) [6]	3.74 (20.9) [6]	3.71 (16.8) [5]
RA _{C_{max}}	0.843 (16.0) [6]	1.10 (11.4) [6]	0.969 (23.8) [6]	0.861 (14.3) [6]	0.962 (18.5) [6]	1.04 (20.0) [6]	1.09 (7.15) [5]
t _{max} (h)	1.00 (1.00-1.50) [6]	1.25 (1.00-1.50) [6]	1.50 (0.500-1.50) [6]	1.50 (1.00-2.00) [6]	1.50 (1.00-1.50) [6]	1.75 (1.50-2.50) [6]	1.50 (1.00-2.02) [5]
t _{last} (h)	6.00 (4.00-6.00) [6]	6.00 (6.00-9.00) [6]	9.00 (6.00-12.0) [6]	12.0 (9.00-24.0) [6]	12.0 (9.00-24.0) [6]	24.0 (24.0-24.0) [6]	24.0 (15.1-36.0) [5]
t _{1/2} (h)	0.968 (15.5) [6]	0.970 (15.8) [6]	1.24 (36.4) [6]	1.71 (47.1) [6]	1.20 (9.58) [5]	NC (NC) [1]	7.08 (154) [4]
C _{trough} (ng/mL)	0.0891 (184) [6]	0.230 (170) [6]	1.03 (322) [6]	5.47 (114) [6]	5.13 (109) [6]	18.7 (41.3) [6]	16.7 (42.8) [5]
CL _R (L/h)	0.777 (73.1) [6]	0.945 (52.3) [6]	1.02 (80.9) [6]	1.06 (47.5) [6]	1.43 (41.8) [6]	2.31 (44.5) [6]	2.27 (90.0) [5]

AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable non-zero concentration (t_{last}); AUC_c = area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval hours postdose; CL/F = apparent clearance following an extravascular dose; CL_R = renal clearance; C_{max} = maximum observed concentration; C_{trough} = plasma concentration at the end of the dosing interval; C_{trough} = plasma concentration at the end of the dosing interval; CV = coefficient of variation (%); n = number of subjects with valid observations; NC = not calculated; RA_{AUC_c} = observed accumulation ratio based on AUC_c; RA_{C_{max}} = observed accumulation ratio based on C_{max}; t_{1/2} = apparent terminal elimination half-life; t_{last} = time of the last quantifiable concentration; t_{max} = time of the maximum observed concentration

Parameter starting with 'D' letter signifies the corresponding parameter was normalized by dose administered.

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max}, and t_{last}, median (min-max) [n] statistics presented.

On Day 6, similar to Day 1, EIDD-1931 concentrations generally declined in a monophasic manner following administration of ≤400 mg BID and were mostly below the LLOQ by ≤12 h. One subject administered 300 mg BID, 1 administered 400 mg BID and all except 2 administered ≥600 mg BID had quantifiable levels up to 24 h and the emergence of a second slower elimination phase was apparent, giving an increase of geometric mean t_{1/2} with dose. Following 800 mg BID the elimination phase was quantifiable, with a geometric mean t_{1/2} of 7.08 h (range 1.49 to 19.1 h).

C_{trough} was estimated by extrapolation from the last observed concentration where concentrations at the end of the dosing interval were below the LLOQ. Geometric mean C_{trough} was 5.47 ng/mL after 300 mg BID dose level and increased to 18.7 and 16.7 ng/mL after 600 and 800 mg BID, respectively. Across all cohorts and days, C_{max} for EIDD-1931 was between 81.6- and 672-fold higher than for EIDD-2801 (where measurable).

There was no evidence of accumulation. The longer secondary elimination phases observed for some subjects at 800 mg BID did not result in consistently higher accumulation ratios as this phase represented only a small amount of the overall AUC_c. Between-subject variability, as assessed by geometric CV, was generally low (<25%) on Days 1 and 6 for AUC_c and C_{max}. The %AUC_{c,extrap} on Day 1 was <10% for all profiles.

Although this was not a crossover study, the extent of absorption appeared to be similar between the PIB and capsule formulations but the rate of absorption appeared to be slightly slower for the capsule formulation compared to the PIB formulation, which was reflected in a slightly later median t_{max} and lower GM C_{max}.

Other pharmacokinetic properties

The plasma protein binding of molnupiravir was not assessed since it is not stable in plasma. The binding of NHC was measured by rapid equilibrium dialysis using 2, 20 and 100 µM. The unbound fraction of NHC was approximately 1 in all matrices and at all concentrations tested.

No ADME study was conducted.

The in-vitro metabolism of [¹⁴C]molnupiravir (10 µM) was studied in pooled cryopreserved hepatocytes from male SD rats, male beagle dogs, male cynomolgus monkey and humans (mix of genders). After 2 h incubation, molnupiravir was extensively metabolised and its metabolic profiles were qualitatively similar across all species. Hydrolysis to NHC was the major route of metabolism, and NHC accounted for 71% of the radioactivity in human hepatocytes. Uridine was also a major metabolite detected in human hepatocytes and accounted for 26% of the radioactivity. Minor metabolites (<10% radioactivity) detected included cytidine-monophosphate (except in rat) and uridine-monophosphate. Under the conditions tested and current LCMS/MS method, NHC-TP was not observed following incubation of molnupiravir in hepatocytes suspensions.

NHC was stable when incubated with plasma, whole blood, liver microsomes and liver S9 extracts and intestinal microsomes from mouse, rat, dog, monkey and human (t_{1/2} all ≥ 3 h).

Molnupiravir and NHC were taken up by all tissue culture cells tested and converted to NHC-TP. Intracellular NHC-TP levels were generally concentration-dependent, with C_{max} approximately 160-2600 pmol/10⁶ in various cell lines cells (at 10-20 µM in culture media). NHC-TP reached T_{max} between 1 and 24 h depending on the cell line and concentration tested.

Stable radiolabelled ¹³C5-NHC was used to quantify the amount of NHC converted to anabolites in the pyrimidine nucleoside phosphorylation pathway. NHC-TP reached high levels within 1-6 h and concentrations in primary lung cells were significantly higher than in primary hepatocytes. The intracellular stability (t_{1/2}) of NHC-TP was 4-5 h in human astrocytes and hBTEC but significantly less (0.4-1.1 h) in primary hepatocytes.

After BID dosing in MK4482-004, up to 3.61% of the administered dose was excreted in urine as NHC when assessed by geometric mean percentage of the dose administered recovered in urine over the dosing interval (Fe_{0-τ}). The majority (generally >90% of the total amount excreted) was excreted in the first 4 h. The GM CLR ranged from 0.777 to 2.78 L/h across Days 1 and 6. CLR and Fe_{0-τ} were similar across cohorts and days at doses ≤200 mg BID. At >200 mg BID, there was a trend for CLR and Fe_{0-τ} to increase with increasing dose. Over the 4-fold dose range from 200 to 800 mg BID, the amount excreted in urine during a dosing interval (Ae_{0-τ}) increased by approximately 16- and 11-fold on Days 1 and 6, respectively. The inter-subject variability in renal PK parameters was generally high (>40%).

Based on a semi-quantitative analysis of pooled human urine samples obtained at 0-12 h on Day 1, NHC, cytidine, uridine and NHC-glucuronide were all detected in urine obtained after dosing with 100 mg or 800 mg. The levels of NHC and NHC-glucuronide in urine increased approximately 18- and 13-fold, respectively, in the 800 mg BID dose group compared to the 100-mg BID dose group. Uridine increased approximately 6-fold in the 800 mg BID dose. The fold-increase in cytidine could not be calculated because little to no cytidine was detected at the lower dose. The applicant considered that the increase was probably as much or greater than that observed for uridine. The dose dependent increases of these pyrimidine bases in urine suggested that some amount was derived from molnupiravir. It was concluded from the human and nonclinical data that the majority of molnupiravir is converted to NHC, NHC-TP and (or ultimately to) uridine and/or cytidine which then mix with the endogenous nucleoside pool.

The applicant's conclusions were that the molnupiravir, being the 5'-isobutyrate ester prodrug of NHC, is converted to NHC by esterases (including CES1 and CES2) in intestinal and liver microsomes as well as plasma. After cellular uptake, NHC is triphosphorylated by host kinases to the active moiety NHC-TP (formerly EIDD-2601).

A population PK model of NHC was developed using plasma concentration data collected in MK4482-001 Part 1, -002 Part 1, -004 and -006. The analysis dataset included 2952 NHC concentrations from 100 healthy participants, 189 inpatients with COVID-19 and 260 outpatients with COVID-19. Modelling used NONMEM, Version 7, Level 3. The first-order conditional estimation with interaction method was used during all stages of model development where possible. The forward selection followed by backward elimination approach was used for covariate evaluation. The final model was a linear 2-compartment model with sigmoid absorption (implemented using a zero-order input process into a depot compartment followed by first-order absorption into the central compartment) and first-order elimination. Covariates included in the final model as statistically significant predictors of PK parameters were:

- A less-than-proportional power function of body weight on CL/F;
- A less-than-proportional power function of BMI on VC/F;
- A 31.3% decrease in VC/F in females compared to males;
- A 568% increase in duration of D1 following a high-fat meal compared to fasting or a standard meal;
- A 64.4% decrease in D1 for oral solution or suspension compared to capsule;
- A 26.5% decrease in D1 for inpatients compared to healthy or outpatient participants.

Attempts were made to harmonise the body size effects on CL/F and VC/F at the stage of the model refinement. The results suggested that the effect of body size on CL/F could be interchangeably described by body weight or by BMI if associated with sex. However, the effect of body size on VC/F was better described by BMI associated with sex compared to body weight alone. Therefore, for reasons of parsimony, the effects identified during covariate analysis were not modified.

Parameter estimates for the final model are presented below. GOF plots indicated that the final model described the data reasonably well. All model parameters were estimated precisely (%RSE < 29% for fixed effects and < 36% for random effects) and without correlation. Based upon the final PK model, shrinkage in the Bayesian estimates of CL/F was small (9.0%), suggesting that individual predictions of CL/F, and thus, individual exposures can be considered reliable. However, shrinkage in VC/F and D1 were reasonably high (36.6% and 39.0%, respectively). Therefore, C_{max} predictions should be considered with caution.

Table 13. Parameter Estimates and Standard Errors for the Final Plasma NHC Pharmacokinetic Model

Parameter		Final Parameter Estimate		Magnitude of Variability	
		Population Mean	%RSE	Final Estimate	%RSE
CL/F	Apparent central clearance in 80-kg participants (L/h)	76.9	2.01	41.1 %CV	14.9
	Power of body weight effect (-)	0.421	20.4		
VC/F	Apparent central volume in 28-kg/m ² BMI male participants (L)	72.0	6.40	40.0 %CV	35.8
	Proportional shift in female participants (-)	-0.313	18.1		
	Power of BMI effect (-)	0.753	28.4		
Q/F	Apparent distribution clearance (L/h)	3.35	6.73	NE	NA
VP/F	Apparent peripheral volume (L)	70.0	14.8	NE	NA
KA	First-order absorption rate constant (1/h)	0.830	2.81	NE	NA
D1	Zero-order absorption duration (h)	0.802	4.83	42.8 %CV	15.9
	Proportional shift due to high-fat meal (-)	5.68	10.4		
	Proportional shift in oral solution (-)	-0.644	5.71		
	Proportional shift in hospitalized patients (-)	-0.265	22.4		
PHF	Probability of unknown high-fat meal (-)	0.250	FIXED	NE	NA
Residual Variability in Phase 1 Studies		0.123	9.58	35.1 %CV	NA
Residual Variability in Phase 2 Studies		0.268	5.33	51.7 %CV	NA
Minimum Value of the Objective Function = 38916.167					

Abbreviations: BMI, body mass index; %CV, coefficient of variation expressed as a percent; IIV, interindividual variability; NA, not applicable; NE, not estimated; NHC, β -d-N4-hydroxycytidine; %RSE, relative standard error expressed as a percent.

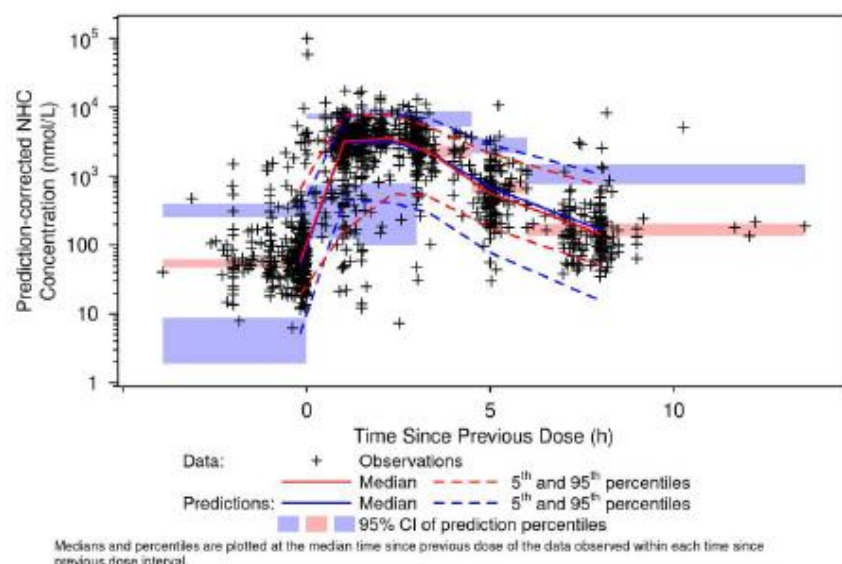
Note: Shrinkage estimates: 9.0% for IIV in CL/F, 36.6% for IIV in VC/F, and 39.0% for IIV in D1.

KIWI Run 320908.

Source: d5pk\tables\doc\d5pk-final-pk-model-mk4482-002664-lab_r320908_mod.docx.

The figure shows that the median concentrations predicted in patients with COVID-19 by the final PK model tracked the median observed concentrations and the variability reasonably.

Figure 19. Visual Predictive Check Plots for the Final Pharmacokinetic Model in Patients With COVID-19



KIWI Version 4 202105 - Run: 315343 - VPC Profile: 0657

Abbreviations: CI, confidence interval; NHC, β -d-N4-hydroxycytidine.

Source: d5pk\graphs\pnghi\vpcl\vpcl-r315343-vpc-d5pk-final-pk-model-mk4482-002664-ph2-combined-t1-p8657-s1-001.png.

Simulations were performed based on the final PK model using covariate data from the participants included in the analysis dataset and their individual Bayesian estimates of PK parameters. Simulations assumed hypothetical 800 mg BID dosing for 5.5 days for all individuals in the analysis dataset. Numerical integration was performed in NONMEM to compute the trough concentration prior to the last dose (C_{trough}), C_{max} and AUC₀₋₁₂ after the last dose for each individual. C_{max} was calculated for participants in which the absorption of NHC could be assessed (individuals for whom IIV was estimated on more than just CL/F). The model-predicted distribution of exposure metrics is shown by study in the tables below, first in nmol/L and then by ng/mL. The tables are specific to the recommended posology of 800 mg BID for 5 days (10 doses).

Table 2. Distribution of Model-Predicted NHC Exposures (Molar Units) After 5.5 Days of 800 mg Twice Daily Dosing, by Study

Variable		MK-4482-P001	MK-4482-P002	MK-4482-P004	MK-4482-P006	Overall	Patients With COVID-19*
Maximum Concentration (nmol/L)	Mean (SD)	9530 (3110)	NA	10600 (2140)	NA	9910 (2840)	9530 (3110)
	Geom. mean (%CV)	8990 (36.9)		10400 (20.7)		9460 (32.6)	8990 (36.9)
	Median	9260		10600		9870	9260
	P5, P95	4580, 15600		7570, 14800		5050, 15400	4580, 15600
	n	178		100		278	178
Trough Concentration (nmol/L)	Mean (SD)	230 (555)	413 (1470)	102 (69.1)	185 (472)	266 (954)	302 (1050)
	Geom. mean (%CV)	110 (123)	132 (141)	87.7 (55.7)	117 (73)	113 (113)	120 (124)
	Median	88.9	102	83.2	102	95.6	97.9
	P5, P95	34.5, 860	41.8, 1280	42.3, 284	59.4, 286	39.2, 582	39.2, 860
	n	189	194	100	66	549	449
AUC ₀₋₁₂ (nmol x h/L)	Mean (SD)	32500 (16100)	38000 (30100)	29800 (6880)	34600 (12900)	34200 (21100)	35200 (23000)
	Geom. mean (%CV)	30100 (38)	33200 (46.9)	29100 (22.3)	33200 (27.6)	31300 (38.3)	31900 (41)
	Median	28800	30800	28700	32100	29900	30200
	P5, P95	18800, 56800	19600, 80900	20600, 39800	24400, 49100	19600, 56800	19500, 65200
	n	189	194	100	66	549	449

Abbreviations: AUC₀₋₁₂, area under the NHC concentration versus time curve from 0 to 12 h postdose; %CV, coefficient of variation expressed as a percent; Geom., geometric; n, number of individuals; NA, not applicable; NHC, β-d-N4-hydroxycytidine; Px, xth percentile; SD, standard deviation.

* Excludes data from Study MK-4482-P004.

Table 3. Distribution of Model-Predicted NHC Exposures (Mass Units) After 5.5 Days of 800 mg Twice Daily Dosing, by Study

Variable		MK-4482-P001	MK-4482-P002	MK-4482-P004	MK-4482-P006	Overall	Patients With COVID-19*
Maximum Concentration (ng/mL)	Mean (SD)	2470 (807)	NA	2740 (554)	NA	2570 (737)	2470 (807)
	Geom. mean (%CV)	2330 (36.9)		2690 (20.7)		2450 (32.6)	2330 (36.9)
	Median	2400		2750		2560	2400
	P5, P95	1190, 4030		1960, 3840		1310, 3980	1190, 4030
	n	178		100		278	178
Trough Concentration (ng/mL)	Mean (SD)	59.6 (144)	107 (382)	26.5 (17.9)	47.9 (122)	68.9 (247)	78.4 (272)
	Geom. mean (%CV)	28.4 (123)	34.3 (141)	22.7 (55.7)	30.4 (73)	29.4 (113)	31.1 (124)
	Median	23.1	26.4	21.6	26.6	24.8	25.4
	P5, P95	8.94, 223	10.8, 333	11, 73.7	15.4, 74.1	10.2, 151	10.2, 223
	n	189	194	100	66	549	449
AUC ₀₋₁₂ (ng x h/mL)	Mean (SD)	8430 (4170)	9860 (7810)	7720 (1780)	8980 (3340)	8870 (5480)	9130 (5970)
	Geom. mean (%CV)	7790 (38)	8620 (46.9)	7540 (22.3)	8600 (27.6)	8120 (38.3)	8260 (41)
	Median	7450	8000	7450	8320	7740	7830
	P5, P95	4880, 14700	5080, 21000	5350, 10300	6320, 12700	5070, 14700	5060, 16900
	n	189	194	100	66	549	449

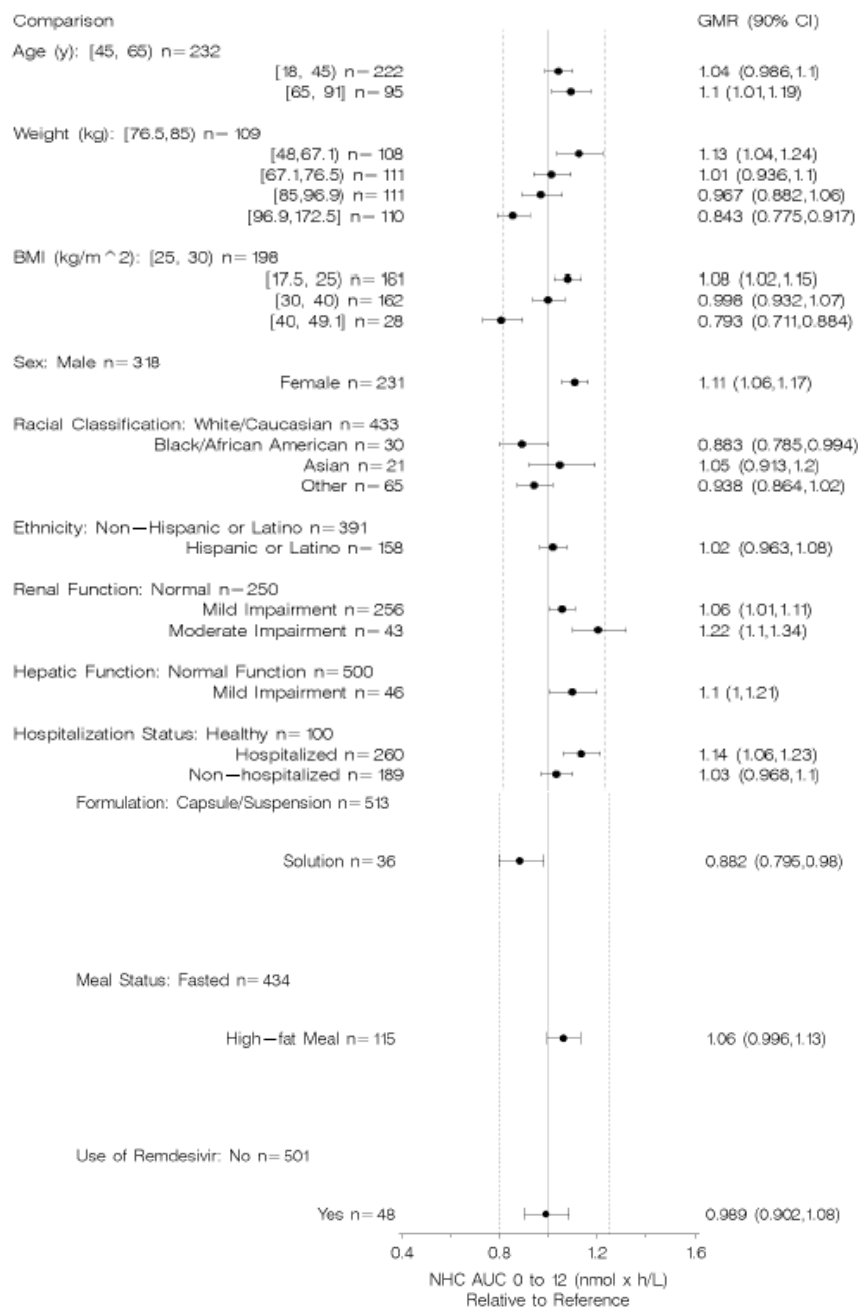
Abbreviations: AUC₀₋₁₂, area under the NHC concentration versus time curve from 0 to 12 h postdose; %CV, coefficient of variation expressed as a percent; Geom., geometric; n, number of individuals; NA, not applicable; NHC, β-d-N4-hydroxycytidine; Px, xth percentile; SD, standard deviation.

* Excludes data from Study MK-4482-P004.

The impact of the covariate effects included in the final PK model was evaluated on the basis of the geometric mean ratio (GMR) of exposure metrics. The intrinsic factor effects on MK-4482 PK were compared to standard bioequivalence limits (0.8 to 1.25). However, these limits are likely more restrictive than the true range of MK-4482 exposures associated with clinically equivalent efficacy and safety.

For all sub-groups of age, body weight, BMI, sex, racial classification, ethnicity, patient hospitalisation status, renal function, and hepatic function, the GMRs of AUC₀₋₁₂ were within the 0.8 to 1.25 bioequivalence range, except for BMI ≥ 40 kg/m², where the GMR fell just below this range. The applicant concluded that none of the evaluated intrinsic or extrinsic factors substantially influenced NHC exposures, as most effect sizes were well below 2-fold changes.

Figure 27. Forest Plot of Geometric Mean Ratios (90% Confidence Intervals) for Model-Predicted AUC₀₋₁₂ After 800 mg MK-4482 Twice Daily



The clinical relevance of covariates is usually established when changes in exposure are greater than 20% and not up to 2-fold as applied by the applicant.

Based on the figure shown above, subjects with body weight >96.9kg will show >20% less AUC compared to the reference patient (76.5-85 kg). Since body weight and BMI are highly correlated, it also applies to patients with BMI >40 kg/m².

In MK4482-002 Part 2 (see next section) the analysis of the primary endpoint by obesity status suggested that the lower AUC (>20%) in obese patients did not translate into reduced efficacy. However, caution is needed due to the low total number of observed events. The applicant will further evaluate this matter when PK data from MK4482-002 Part 2 become available and the POPPK analysis has been updated, which is appropriate.

In contrast to the obese, >50% of subjects with moderate renal impairment are predicted to have a >20% higher AUC with 800 mg BID regimen. Based on the safety profile of molnupiravir, this is not a major concern. However, no information is available in patients with severe renal impairment because they were excluded from the trials. Moreover, relatively few subjects had any degree of hepatic impairment at study entry. With such limited data, including lack of a POPPK analysis that includes the data from MK4482-002 Part 2, a factual statement regarding the lack or paucity of data in subjects with severe renal impairment and subjects with any degree of hepatic impairment must be added to the Conditions for Use (see the appended document).

Molnupiravir is hydrolysed to NHC via the high capacity esterases CES1 and CES2 *in vitro* and these enzymes are thought to be mainly responsible for conversion *in vivo*. An interaction affecting conversion of molnupiravir to NHC is not expected.

The CYP and transporter studies led the applicant to conclude that molnupiravir and NHC are not likely to be victims or perpetrators of clinically important drug-drug interactions. However, the concentrations used in the in-vitro studies were to some extent limited by cytotoxicity and it is not excluded that in-vivo inhibition of some transporters (OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 and OAT3) could occur.

No clinical drug-drug interaction studies have been conducted. See the nonclinical section regarding the in-vitro data and the uncertainties that remain. The wording of the Conditions for Use is not currently acceptable (see the separate commented document) but the risk of clinically important drug-drug interactions is probably rather low.

Data on efficacy

The studies of most importance for the efficacy of molnupiravir are:

- MK4482-006, which was a preliminary dose-finding study
- MK4482-002, which had dose-finding and confirmatory parts

Some other studies completed or ongoing include:

MK4482-001 was a study in hospitalised patients that was stopped at the end of Phase 2 due to lack of clinical effect.

MK4482-005 is an ongoing additional dose finding study (300 mg BID to 800 mg BID) in UK outpatients from which no data are yet available. MK4482-007 is an ongoing dose-finding study in hospitalised patients. No data are reported from this study.

MK4482-006 – dose finding with primary virologic endpoint

This Phase 2 study was conducted in 2020-2021 at 10 sites in the US. It was a randomised, double blind, placebo-controlled escalating dose study. Eligible adult subjects were to start treatment within ≤ 168 h from first symptom onset of a laboratory-proven episode of COVID-19. Laboratory confirmation for study entry required a positive molecular or non-molecular test conducted at any CLIA-certified laboratory from a sample collected ≤ 96 hours prior to study entry. Subjects were to have at least one of fever (including feeling feverish or having chills) OR signs/symptoms of respiratory illness (including but not limited to upper respiratory congestion, loss of sense of smell or taste, sore throat OR lower respiratory illness – cough, shortness of breath).

Eligible subjects were not in need of hospitalisation or immediate medical attention in the opinion of the investigator. They were not receiving supplemental oxygen at study entry. Hb was to be >10 g/dL in men and >9 g/dL in women with a platelet count $>100,000/\mu\text{L}$. Subjects with severe renal impairment or on dialysis were excluded along with those having LFTs $>3\times$ ULN or any significant liver disease. No therapeutic interventions with possible anti-SARS-CoV-2 activity were allowed within 30 days prior to study entry and subjects were not to have been vaccinated against SARS-CoV-2. The same restrictions applied during the study period.

Up to 172 fully evaluable participants were planned.

In Part 1 up to 44 participants were randomised 1:1 to receive molnupiravir 200 mg BID (Arm A) or placebo BID (Arm B) orally for 5 days.

The study then continued to enrol the following study parts:

In Parts 2-4 up to 16 per part were randomised 3:1 into Arms C and D (Part 2), Arms E and F (Part 3), and Arms G and H (Part 4) to receive molnupiravir up to 800 mg or placebo orally BID for 5 days.

In Parts 5-9 up to 16 per part were randomised 3:1 into Arms I and J (Part 5), Arms K and L (Part 6), Arms M and N (Part 7), Arms O and P (Part 8), and Arms Q and R (Part 9) to receive molnupiravir up to 800 mg or placebo orally BID for 5 days.

The doses for Parts 2 onwards could be the same, higher or lower than the dose(s) studied in previous study parts but could not exceed 800 mg BID. Doses were chosen based on emerging virology and safety data from this and other ongoing studies and were communicated in an official memo/protocol clarification letter. Dosing was without regard to food except that subjects fasted overnight before the PK sampling days.

Study Part	Treatment Description	Treatment Display Code
Part 1	Part1: Molnupiravir 200 mg BID	A
	Part 1: Placebo	B
Parts 2/3/4/5/6/7/8/9	Parts 2-9: Molnupiravir 400 or 800 mg BID	C/E/G/I/K/M/O/Q
	Parts 2-9: Placebo	D/F/H/J/L/N/P/R
Pooled Treatment	Molnupiravir 200 mg BID	1
	Molnupiravir 400 mg BID	2
	Molnupiravir 800 mg BID	3
	Placebo	9

In Part 1, randomisation was stratified by time (days) from symptom onset defined by:

- Early presentation: randomisation 0 to ≤ 60 h from symptom onset
- Late presentation: randomisation >60 to ≤ 168 h from symptom onset

Randomisation was not stratified in subsequent study parts.

The primary efficacy objective was to determine if molnupiravir reduces the time to viral RNA negativity, defined by RT-PCR applied to nasopharyngeal (NP) swabs. NP swabs were required to be collected at all sites. On Day 1, the sample was collected prior to the first dose of study treatment. The site at which virology testing was performed (UNC-CH) collected 1 NP swab per time point and divided the sample in preparation for analysis by infectivity vs. RT-PCR assay. All other study sites collected 2 NP swabs (1 per nostril) at each time point and 1 swab was prepared and shipped for analysis by infectivity assay and the other swab was sent for analysis by RT-PCR assay.

The RT-PCR assay was based on the US CDC 2019-nCoV EUA assay, which uses primers specific to the N1 region of the SARS-CoV2 RNA with LLOQ of 1018 copies/mL. The infectivity assay was that described by Sheahan (2020) in which Vero E6 cell monolayers were infected with an aliquot from the sample for 1 h. Culture medium was analysed for viral load at 2 and 5 days post infection by RT-PCR. A positive culture resulted when viral RNA was $>1,000$ copies/mL at Day 2 or increased from Day 2 to Day 5 by $0.5 \log_{10}$ copies/mL. Missing values were imputed by the laboratory if positive cultures were demonstrated at the following time point. The GenoSure SARS CoV-2 RdRp assay (next-generation sequencing assay) was used to amplify and sequence the complete RdRp coding region of the SARS-CoV-2 RNA. Minor variants detected at 1% of the viral population were reported. Paired samples from Baseline and Day 5 were sequenced. If the sample on Day 5 was below the LLOQ, then the sample from Day 3 was sequenced.

The following analysis sets were defined for this study:

Intent-to-Treat (ITT) = all randomised.

Modified Intent-to-Treat (mITT) = all treated with at least 1 post-baseline viral RNA assessment.

Per Protocol (PP) = no important protocol deviations and completed the Day 28 follow-up visit.

Blood samples were collected on Days 1, 7 and 28 for SARS-CoV-2 antibodies determined using a spike receptor binding domain (RBD) antigen capture ELISA. Samples were recorded as positive if they produced an absorbance value greater than the assay cut-off (0.376), which was determined based on testing of large numbers of reference samples.

Results

Subject disposition is shown in the figure and the populations analysed are shown in the table.

Figure 1: Disposition of Participants

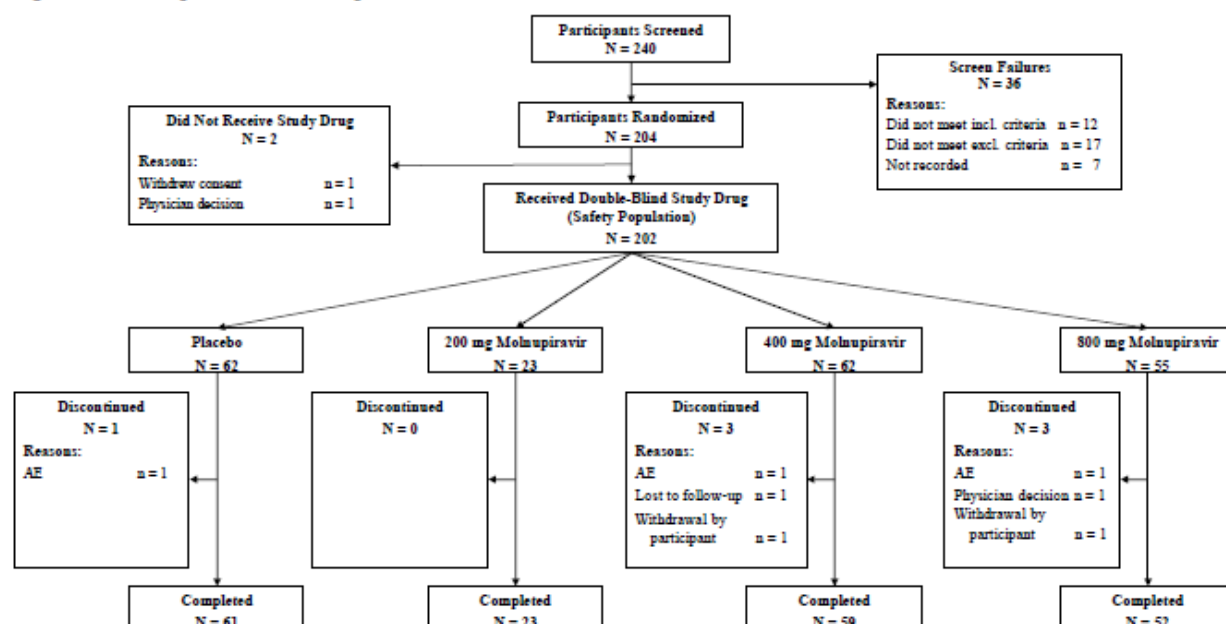


Table 2: Summary of Participant Populations (Randomized Participants)

	Molnupiravir 200 mg (N=23)	Molnupiravir 400 mg (N=64)	Molnupiravir 800 mg (N=55)	All Molnupiravir (N=142)	Placebo (N=62)
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects Randomized (ITT)	23	64	55	142	62
Number of Subjects in the Safety Population ^a	23	62	55	140	62
Number of Subjects in the mITT Population ^a	23 (100.0)	61 (98.4)	53 (96.4)	137 (97.9)	61 (98.4)
Number of Subjects in the PK Population ^a	18 (78.3)	27 (43.5)	28 (50.9)	73 (52.1)	0
Number of Subjects in the PP Population ^a	23 (100.0)	58 (93.5)	52 (94.5)	133 (95.0)	61 (98.4)

On average, participants in the molnupiravir 200 mg group were slightly younger, with a mean age of 36.5 years, compared with mean ages of 42.4, 42.2 and 39.7 years in the 400 mg, 800 mg and placebo groups, respectively. About 50% were of each gender.

The 800 mg group had the lowest mean viral load at baseline at 5.80 log₁₀ copies/mL, compared with viral loads of 6.69, 6.38 and 6.11 log₁₀ copies/mL in the 200 mg, 400 mg and placebo groups, respectively.

Table 3: Summary of Key Demographic and Baseline Characteristics (Full Safety Population)

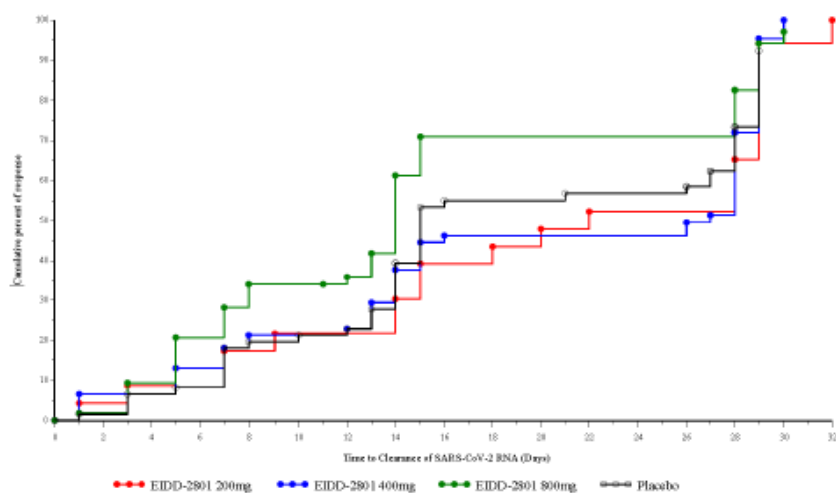
Category	Molnupiravir 200 mg (N=23)	Molnupiravir 400 mg (N=62)	Molnupiravir 800 mg (N=55)	All Molnupiravir (N=140)	Placebo (N=62)
Age (years)					
N	23	62	55	140	62
Mean (SD)	36.5 (15.34)	42.4 (14.88)	42.2 (14.36)	41.3 (14.80)	39.7 (14.10)
Median	32.0	42.5	42.0	41.0	39.0
Min, Max	19, 65	19, 82	18, 68	18, 82	19, 71
Baseline Viral Load (Log₁₀ copies/mL)					
N	23	59	54	136	58
Mean (SD)	6.69 (1.888)	6.38 (1.837)	5.80 (1.823)	6.20 (1.859)	6.11 (1.794)
Median	7.25	6.72	6.12	6.52	6.40
Min, Max	3.0, 9.5	3.0, 9.9	3.0, 9.4	3.0, 9.9	3.0, 9.3
Days from Symptom Onset					
N	23	62	55	140	62
Mean (SD)	4.22 (1.308)	4.74 (1.236)	4.44 (1.309)	4.53 (1.283)	4.63 (1.326)
Median	4.00	4.85	4.60	4.60	4.55
Min, Max	1.8, 7.0	2.5, 7.1	1.4, 7.1	1.4, 7.1	1.8, 7.5

The majority had at least 1 risk factor for severe illness from COVID-19 (60.7% in the combined molnupiravir group and 57.7% in the placebo group). The most common risk factor for severe illness was smoking (30.7% molnupiravir and 32.3% placebo) while 39.3% and 40.3% in respective groups had no known risk factors for the development of severe COVID-19.

Results for the primary endpoint of time to clearance of viral RNA in NP swabs showed a median of 14 days with 800 mg molnupiravir and 15 days with placebo. The proportion with SARS-CoV-2 RNA negativity by EOS was greater with 800 mg molnupiravir (92.5%) vs. placebo (80.3%). The proportion of participants who achieved undetectable SARS-CoV-2 RNA at each time point was greater in the molnupiravir 800 mg group compared with the placebo group (p=0.0373 on Day 5 and p=0.0343 on Day 28).

Table 4. Summary of Time to Undetectable SARS-CoV-2 Viral RNA (Full mITT Population)

	Molnupiravir 200 mg (N=23)	Molnupiravir 400 mg (N=61)	Molnupiravir 800 mg (N=53)	All Molnupiravir (N=137)	Placebo (N=61)
Number (%) Participants with Response	21 (91.3)	48 (78.7)	49 (92.5)	118 (86.1)	49 (80.3)
Number (%) Participants Censored	2 (8.7)	13 (21.3)	4 (7.5)	19 (13.9)	12 (19.7)
Time to Response (days)					
Median (95% CI)	22.0 (15.0, 28.0)	27.0 (15.0, 28.0)	14.0 (13.0, 14.0)	15.0 (14.0, 20.0)	15.0 (15.0, 27.0)
Log Rank p-value	0.5551	0.7270	0.0128	0.4216	



Source: [P006MK4482: adam-adsl; adme]

Figure 2 Kaplan-Meier Plot of Time to Clearance of SARS-CoV-2 RNA by Treatment (Full mITT Population)

Table 5 Summary of SARS-CoV-2 Viral Load Results Below the Limit of Detection at Each Time Point - (Full mITT Population)

Visit Stat./ Response	Molnupiravir 200 mg (N=23)	Molnupiravir 400 mg (N=61)	Molnupiravir 800 mg (N=53)	All Molnupiravir (N=137)	Placebo (N=61)
Day 3					
Undetectable	2/23 (8.7)	6/60 (10.0)	11/53 (20.8)	19/136 (14.0)	6/61 (9.8)
p-value	>.9999	>.9999	0.1199	0.4941	
Day 5					
Undetectable	5/23 (21.7)	15/59 (25.4)	16/53 (30.2)	36/135 (26.7)	8/61 (13.1)
p-value	0.3304	0.1067	0.0373	0.0419	
Day 7					
Undetectable	4/23 (17.4)	16/58 (27.6)	22/52 (42.3)	42/133 (31.6)	17/61 (27.9)
p-value	0.4051	>.9999	0.1173	0.7370	
Day 14					
Undetectable	12/23 (52.2)	31/59 (52.5)	38/51 (74.5)	81/133 (60.9)	40/61 (65.6)
p-value	0.3166	0.1936	0.4095	0.6324	
Day 28 (EOS)					
Undetectable	21/23 (91.3)	45/55 (81.8)	46/48 (95.8)	112/126 (88.9)	46/56 (82.1)
p-value	0.4924	>.9999	0.0343	0.2389	

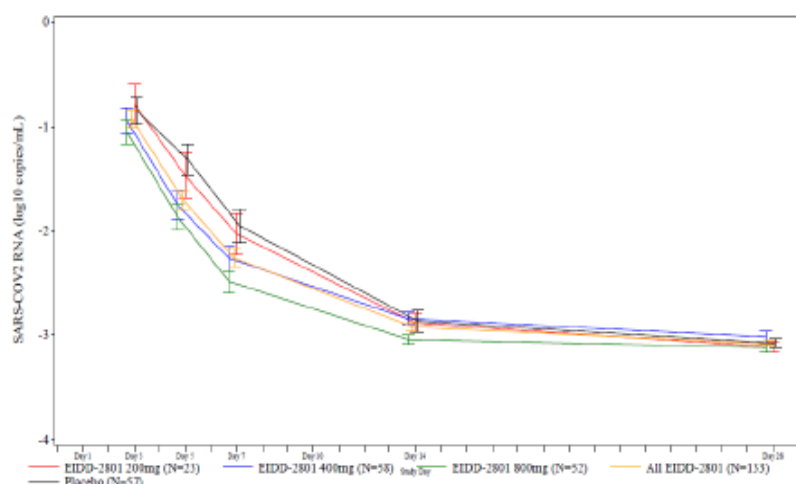


Figure 3 Least Squares Mean (SE) Change from Baseline in SARS-CoV-2 RNA (Log₁₀ copies/mL) – MMRM (Full mITT Population)

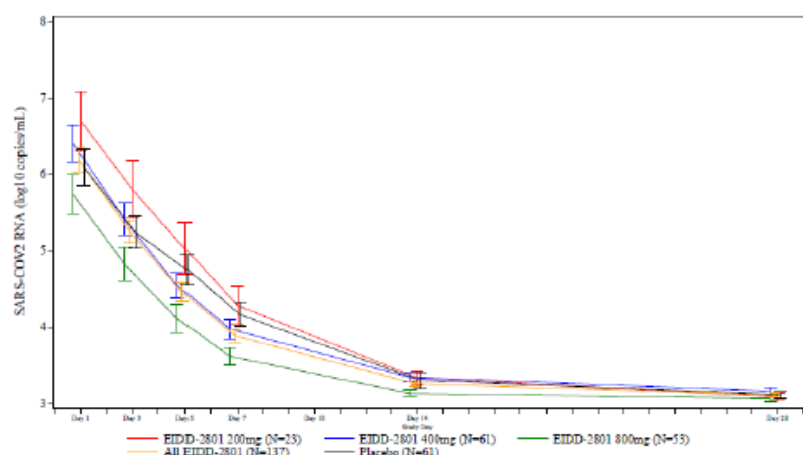


Figure 4 Mean (SE) Absolute SARS-CoV-2 RNA (Log₁₀ copies/mL) by Treatment (Full mITT Population)

At baseline, the proportions with positive SARS-CoV-2 infectivity results varied across treatment groups. The proportion with positive cultures decreased faster in the 800 mg dose group compared with lower doses and placebo such that the change from baseline in viral load showed a larger decrease in the 800 mg group compared with other groups from Days 3 to 28.

Table 6 Summary of SARS-CoV-2 Infectivity Results (Full mITT Population)

	Molnupiravir 200 mg	Molnupiravir 400 mg	Molnupiravir 800 mg	All Molnupiravir	Placebo
Category	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Day 1					
Number of Participants with Positive Infectivity	11/22 (50.0)	18/43 (41.9)	20/52 (38.5)	49/117 (41.9)	25/53 (47.2)
p-value ^a	>.9999	0.6816	0.4320	0.6167	
p-value ^b					0.3144
Day 3					
Number of Participants with Positive Infectivity	4/22 (18.2)	5/43 (11.6)	1/53 (1.9)	10/118 (8.5)	9/54 (16.7)
p-value ^a	>.9999	0.5691	0.0161	0.1225	
p-value ^b					0.0095
Day 5					
Number of Participants with Positive Infectivity	1/22 (4.5)	0/42 (0.0)	0/53 (0.0)	1/117 (0.9)	6/54 (11.1)
p-value ^a	0.6658	0.0335	0.0270	0.0043	
p-value ^b					0.0025
Day 7					
Number of Participants with Positive Infectivity	1/21 (4.8)	0/47 (0.0)	0/52 (0.0)	1/120 (0.8)	2/56 (3.6)
p-value ^a	>.9999	0.4990	0.4960	0.2379	
p-value ^b					0.092

Analysis of nucleotide changes in the RdRp region at levels $\geq 1\%$ of the viral population compared with the Wuhan consensus sequence indicated an increased mutation rate in molnupiravir-treated subjects compared with those given placebo. The result indicated a mean of 10.9 nucleotide changes in the RdRp among molnupiravir-treated subjects compared with 5.7 in the placebo group ($p=0.024$). The effect of the increased number of nucleotide changes was also reflected in the analysis of amino acid changes where the mean number of changes observed among molnupiravir treated participants was 7.5 compared with 4.2 for the placebo participants ($p=0.0367$). An analysis of mutations leading to amino acid changes in the RdRp gene demonstrated that the amino acid changes occurred throughout the protein sequence. There were no apparent differences across treatment groups in the pattern and/or position in the RdRp of the amino acid changes observed.

Based on published data, infectious SARS-CoV-2 virus can only be cultured when the SARS-CoV-2 RNA viral load as measured by RT-PCR is above approximately 106 copies/mL. The agreement between SARS-CoV-2 viral load and SARS-CoV-2 infectivity was explored for baseline and all study samples.

Table 10. Agreement Between SARS-CoV-2 Infectivity and SARS-CoV-2 Viral Load at Baseline (All Participant Data)

SARS CoV-2 Infectivity by RT-PCR	SARS-CoV-2 Viral Load		Kappa Statistic
	Negative (BLQ)	Positive	
Negative	13 (7.5%)	82 (47.4%)	0.1251
Positive	0	78 (45.1%)	

Table 11. Agreement Between SARS-CoV-2 Infectivity and SARS-CoV-2 Viral Load Assessments (All Participant Data)

SARS CoV-2 Infectivity by RT-PCR	SARS-CoV-2 Viral Load		Kappa Statistic
	Negative (BLQ)	Positive	
Negative	127 (18.6%)	450 (65.8%)	0.0811
Positive	0	107 (15.6%)	

Samples that had negative infectivity had much lower viral load at baseline and throughout the study. For both analyses, infectivity results were negative for every sample that had a negative SARS-CoV-2 RNA result. Infectivity results were only positive for 45.1% of samples that had a positive SARS-CoV-2 RNA result at baseline and 15.6% of all samples that had a positive SARS-CoV-2 RNA result throughout the study. The kappa statistics of 0.1251 at Baseline and 0.0811 overall indicate a very low level of agreement between the assays.

The proportion with positive infectivity at baseline was somewhat higher among those who had no risk factors for severe COVID-19 illness, and the proportion decreased over time more quickly in the molnupiravir-treated groups compared with placebo-treated group, without a consistent difference between the subgroups (risk factors for severe COVID-19 = 0 or ≥ 1).

The proportion with any (IgG, IgM, IgA, total Ig or composite) antibody to SARS-CoV-2 at baseline were 15.0%, 30.0%, 35.3% and 18.2% in the molnupiravir and placebo groups, respectively. The proportions increased over time and by Day 28 nearly all participants were seropositive (at least 96.5%). There were no obvious differences in the proportions of participants with IgG on Days 7 and 28 between those treated with placebo vs molnupiravir.

There was a clear effect of antibody status at baseline on infectivity. In the seronegative subjects, 59% molnupiravir and 55.8% placebo subjects had a positive infectivity result at baseline compared to 3% and 11% in respective groups who were seropositive at baseline.

The table below shows that among baseline seronegative subjects all except one treated with 800 mg achieved negative infectious virus on Day 3 vs. 20.9% treated with placebo. On Days 5 and 7, all subjects treated with 400 mg or 800 mg had negative infectious virus compared to 14.0% and 4.7% of those treated with placebo.

Table 12. Summary of SARS-CoV-2 Infectivity Results for Participants with Negative Composite Antibody Status at Baseline (Full mITT Population)

	Molnupiravir 200 mg	Molnupiravir 400 mg	Molnupiravir 800 mg	All Molnupiravir	Placebo
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Day 1					
No. of participants with positive infectivity	9/17 (52.9)	17/29 (58.6)	20/32 (62.5)	46/78 (59.0)	24/43 (55.8)
Day 3					
No. of participants with positive infectivity	2/17 (11.8)	5/29 (17.2)	1/32 (3.1)	8/78 (10.3)	9/43 (20.9)
Day 5					
No. of participants with positive infectivity	0/17 (0.0)	0/29 (0.0)	0/32 (0.0)	0/78 (0.0)	6/43 (14.0)
Day 7					
No. of participants with positive infectivity	1/16 (6.3)	0/30 (0.0)	0/32 (0.0)	1/78 (1.3)	2/43 (4.7)

In the subgroup enrolled ≤4.5 days after onset of COVID-19 symptoms positive infectivity was 15.1.% in the molnupiravir groups and 25.9% in the placebo group. In the subgroup enrolled >4.5 days after onset of COVID-19 symptoms, 3.1% of molnupiravir and 7.4% of placebo participants tested positive for infectious virus.

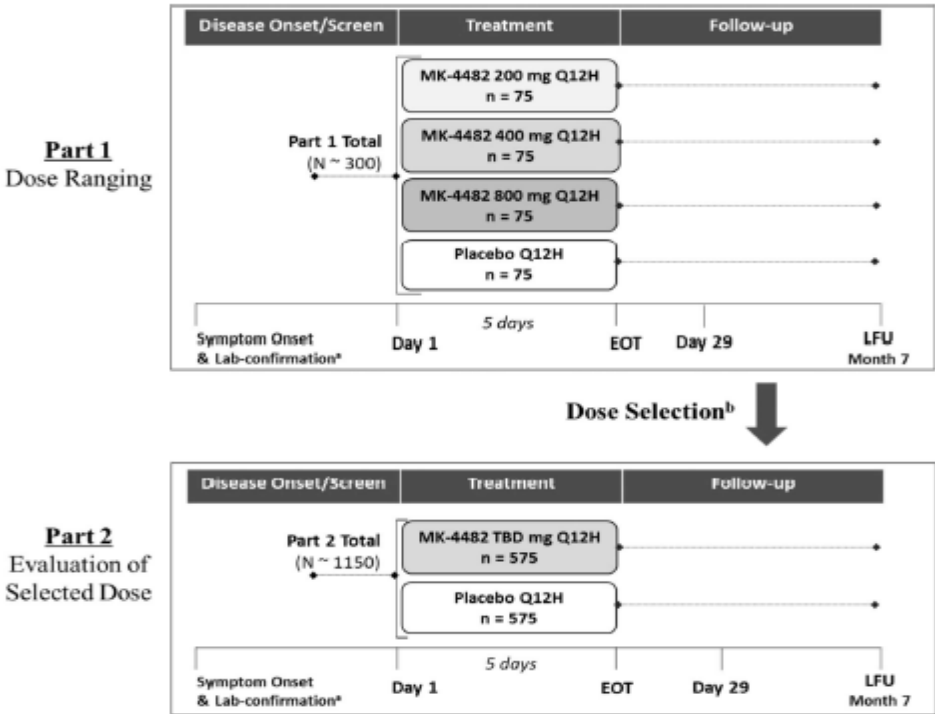
Overall, there was a high degree of variability between groups and over time in COVID-19 symptoms recorded in patient diaries. Among the summaries and analyses prepared, there were no consistent or meaningful differences between the treatment groups at any time during the study. There were 4 participants hospitalised during the study (2 in the 400 mg group, 1 in the 800 mg group and 1 in the placebo group).

Based on the 8-point WHO Ordinal Scale, all participants were ambulatory with no limitation of activities or with limitation of activities at baseline. The proportions rated as having limitation of activities at baseline varied from 63.6%, 75.4%, 90.2% and 74.1% in the 200 mg, 400 mg, 800 mg and placebo groups, respectively. The proportions rated as having limitation of activities decreased over time in all of the treatment groups to a similar degree.

MK4482-002

This is the pivotal efficacy study for the application. The study was in two distinct parts as shown below.

Figure 9-1 Study Schema and Treatment Plan



EOT=end-of-treatment; LFU=Late Follow-up Visit; N=total number of participants in each study part; n=number of participants per intervention group; Q12H=administered once every 12 hours; TBD=to be determined based on dose selection in Part 1 of the study.

^aEligible participants had laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection with signs/symptoms attributable to COVID-19 for ≤7 days prior to randomization. Calculation of the 7-day symptom onset window did not include the date of randomization.

^bDose selection will be based on Part 1 interim analysis(es) in combination with the totality of data available across the molnupiravir clinical program prior to initiating Part 2.

The results of Part 1, in which there was no formal hypothesis testing, are provided in a full CSR and are described below quite separately from those for Part 2.

The current assessment commenced after the applicant had obtained the top line results from an interim analysis of Part 2, for which a full CSR is not available. A statistical report was provided, followed by a summary report and a pdf file of efficacy tables and figures along with a Clinical Overview. Results from Part 2 obtained from these documents are described below.

• Study participants

Male or female subjects aged ≥ 18 years with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection with sample collection ≤ 7 days (Part 1) or ≤ 5 days (Part 2) prior to the day of randomisation were eligible. RT-PCR confirmation was the preferred method but eligibility could be based on other molecular or antigen tests that detect viral RNA or protein if authorised for use in the country. Eligible subjects were also to have initial onset of signs/symptoms attributable to COVID-19 ≤ 7 days (Part 1) or ≤ 5 days (Part 2) prior to randomisation. Signs/symptoms attributable to COVID-19 present at randomisation were to include at least one of: fever $>38.0^{\circ}\text{C}$, chills, cough, sore throat, shortness of breath or difficulty breathing with exertion, fatigue, nasal congestion, runny nose, headache, muscle or body aches, nausea, vomiting, diarrhoea, loss of taste or loss of smell. Furthermore, subjects were to have mild or moderate COVID-19 based on the following protocol definitions:

Mild COVID-19:

Must have **ALL** of the following:

- Respiratory rate <20 breaths per minute
- Heart rate <90 beats per minute
- $\text{SpO}_2 >93\%$ on room air or on supplemental oxygen for a reason other than COVID-19 which HAS NOT increased since onset of COVID-19 signs/symptoms

AND

Must **NOT** have shortness of breath **at rest** or **with exertion** as assessed by the investigator, respiratory failure, shock, or multi-organ dysfunction/failure (see definitions in Critical COVID-19 below)

Moderate COVID-19:

Must have **ONE or MORE** of the following:

- Shortness of breath **with exertion** as assessed by the investigator
- Respiratory rate ≥ 20 to <30 breaths per minute
- Heart rate ≥ 90 to <125 beats per minute

AND

Must have $\text{SpO}_2 >93\%$ on room air or on supplemental oxygen for a reason other than COVID-19 which HAS NOT increased since onset of COVID-19 signs/symptoms [or only on ≤ 4 liters/min supplemental oxygen for COVID-19 (but was not previously on supplemental oxygen), regardless of SpO_2]

AND

Must **NOT** have shortness of breath **at rest** as assessed by the investigator, respiratory failure, shock, or multi-organ dysfunction/failure (see definitions in Critical COVID-19 below)

Subjects with mild COVID-19 in Part 1 and all subjects in Part 2 were to have at least 1 characteristic or underlying medical condition associated with an increased risk of severe illness from COVID-19, listed in the protocol as:

- Age >60 years
- Active cancer (if associated with immunosuppression or significant morbidity/mortality)
- Chronic kidney disease (excluding dialysis or eGFR <30 mL/min/1.73 m²)
- Chronic obstructive pulmonary disease
- Obesity (BMI 30 or higher)
- Serious heart conditions (heart failure, coronary artery disease, or cardiomyopathies)
- Diabetes mellitus

Immunocompromised state from solid organ transplant and sickle cell disease were high-risk conditions in Part 1 but were removed from Part 2.

Excluded subjects included those who:

- Were hospitalised or expected to need hospitalisation for COVID-19 within 48 h
- Had any of the following conditions:
 - HIV with a recent viral load >50 copies/mL or CD4 <200 cell/mm³
 - Chemotherapy required within 6 weeks before randomization
 - A neutrophilic granulocyte absolute count <500/mm³
 - Autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient
- Had a platelet count <100,000/μL or received a platelet transfusion in the 5 days prior to randomisation.
- Had acute pancreatitis within 3 months prior to randomisation or a history of chronic pancreatitis

In addition, the table shows concomitant therapies that were not permitted for the specific time frames listed. If a subject deteriorated, medications intended as treatment for COVID-19 were permitted.

Table 2 Prohibited and Allowed Therapies

COVID-19 Vaccines	• SARS-CoV-2 vaccines are prohibited any time prior to randomization and through Day 29.
COVID-19 Monoclonal Antibodies	• Monoclonal antibodies are prohibited for treatment of the current SARS-CoV-2 infection, including prior to randomization and through Day 29.
Other COVID-19 Therapies	• Sponsor-designated standard of care for treatment for COVID-19^a is permitted (eg, corticosteroids) but may require additional safety monitoring as determined by the treating clinician. ○ If guidelines for local standard of care conflict with Sponsor-designated standard of care, site should consult with Sponsor. ○ Unless designated by the Sponsor as acceptable standard of care for COVID-19, concomitant use of other therapies intended as specific treatment for COVID-19 are prohibited from randomization through Day 29. If a participant is hospitalized during the study, other therapies intended as treatment for COVID-19 are permitted. • Supportive therapies (including but not limited to anti-pyretic and anti-inflammatory agents) to manage COVID-19 signs/symptoms are allowed.
Non-COVID-19 Investigational Agents	All non-COVID-19 investigational agents including devices are prohibited within 30 days prior to randomization and through Day 29.

● Treatments

In Parts 1 and 2 the following treatments were administered as multiples of 200 mg capsules, taken without regard to food:

Arm Name	Arm Type	Intervention Name	Intervention Type	Dose Formulation	Unit Dose Strength(s)	Dosage Level(s)	Route of Administration	Regimen/Treatment Period	Use	IMP/NIMP	Sourcing
MK-4482	Experimental	MK-4482	Drug	Capsule	200 mg	Part 1: 200 mg, 400 mg, 800 mg; Part 2: 800 mg	Oral	Q12H 5 days (10 doses total)	Experimental	IMP	Central
Placebo	Placebo Comparator	Placebo Matching MK-4482	Drug	Capsule	0 mg	Part 1: N/A Part 2: N/A	Oral	Q12H 5 days (10 doses total)	Placebo	IMP	Central

N/A= not applicable; Q12H= every 12 hours.
The classification of Investigational Medicinal Product (IMP) and Non-Investigational Medicinal Product (NIMP) in this table is based on guidance issued by the European Commission and applies to countries in the European Economic Area (EEA). Country differences with respect to the definition/classification of IMP/NIMP may exist. In these circumstances, local legislation is followed.

• Objectives

The primary and secondary endpoints were as follows:

Objectives	Endpoints
Primary	
• To evaluate efficacy of MOV compared to placebo as assessed by the percentage of participants who are hospitalized and/or die from randomization through Day 29.	• Hospitalization or death
• To evaluate the safety and tolerability of MOV compared to placebo.	• Adverse events • Adverse events leading to discontinuation of study intervention
Secondary	
• To evaluate the efficacy of MOV compared to placebo as assessed by time to sustained resolution or improvement, and time to progression of each targeted self-reported sign/symptom of COVID-19 from randomization through Day 29.	• COVID-19 signs/symptoms
• To evaluate the efficacy of MOV compared to placebo as assessed by the odds of a more favorable response on the WHO 11-point ordinal scale on Day 3, EOT, Day 10, Day 15, and Day 29.	• WHO 11-point scale score

• Outcomes/endpoints

The primary endpoint was all-cause hospitalisation (≥ 24 h of acute care in a hospital or similar acute care facility, including emergency rooms or facilities created to address hospitalisation needs during the COVID-19 pandemic) or death in the 28 days after the day of randomisation (i.e. to Day 29).

Two secondary endpoints were defined to document the effect of treatment on signs/symptoms associated with COVID-19 infection and on shifts in clinical status as measured on the WHO 11-point ordinal outcome scale through Day 29.

• Sample size

Part 1

The sample size for Part 1 was not determined based on a specific hypothesis for a selected endpoint.

The plan for 300 participants (75 per group) was deemed sufficient to provide reasonable precision to discriminate between treatment groups with regard to the virology endpoints. Approximately 80% of this cohort (60/group) was expected to have a baseline VL of at least 10^6 copies/mL. A 1 $\log_{10}$ difference between treatment groups in the population mean was considered clinically relevant. The table shows the power calculations for true log differences of 0.75 to 1.25 and for various assumptions about the true underlying standard deviation.

Table 9 Power by Detectable Difference and Standard Deviation Viral RNA change from baseline ($\log_{10}$ copies/mL) N=60/group, $\alpha=0.025$, 1-sided

	Between-Group Difference ($\log_{10}$ copies/mL)		
Standard Deviation	-0.75	-1.00	-1.25
1.25	90%	99%	>99%
1.5	78%	95%	>99%
1.75	64%	87%	97%

Part 2

The primary analysis was planned to include ~1550 participants (~775 for each group) meeting the criteria for inclusion in the MITT population. The study was to have overall power of 97% to demonstrate superiority of MK-4482 800 mg over placebo at an overall one-sided, 2.5% alpha level, if the underlying treatment difference (MK-4482 minus placebo) in the percentage hospitalised and/or dying through Day 29 is -6 percentage points.

The power and sample size were based on the following assumptions:

- 1) An underlying percentage hospitalised/dying of 12% for placebo and 6% for MK-4482 (50% reduction in the relative risk) and
- 2) A futility/efficacy interim analysis at 50% information

To meet the statistical criterion for success (one-sided $p \leq 0.019$ at the final analysis), the observed treatment difference must be approximately -3.0 percentage points or lower, assuming a percentage of 12% for placebo. Based on subgroup results in Part 1 and the modification to the study population for Part 2, the assumption of 12% for placebo and a 50% reduction in the relative risk was deemed to be reasonable. The study power for different assumptions of the underlying percentage hospitalised/dying are shown in the table, where all scenarios are based on a total sample size of 1550 participants and an overall one-sided, 2.5% alpha level.

Table 8 Study Power by Percentage Hospitalized/Dying
N=1550 participants (775 for MK-4482 800 mg and 775 for placebo), $\alpha=0.025$, 1-sided

Placebo Rate (%)	MK-4482 Rate (%)	Absolute Difference (percentage points)	Power
18%	12%	6	88%
16%	10%	6	92%
14%	8%	6	95%
12%	7%	5	89%
10%	5%	5	95%
8%	4%	4	89%
6%	2%	4	97%

- **Randomisation**

Randomisation was performed centrally using an IRT system.

In Part 1, there was assignment in a 1:1:1:1 ratio to one of the three molnupiravir dose groups or to placebo with stratification according to:

1. Time from symptom onset prior to the day of randomisation (≤ 5 days, > 5 days)
2. At increased risk of severe illness from COVID-19 (yes, no)

At least 75% of participants overall were to have at least 1 characteristic or underlying medical condition associated with being at increased risk for severe illness from COVID-19. Enrolment of participants with moderate COVID-19 was limited to 50% of total planned sample size.

In Part 2, there was assignment 1:1 to molnupiravir 800 mg BID or placebo with stratification according to:

1. Time from symptom onset prior to the day of randomization (≤ 3 days, > 3 days)

This difference vs. Part 1 resulted from the amendment to require randomisation within ≤ 5 days from symptom onset in Part 2 (reduced from 7 days in Part 1).

Also, all participants in Part 2 were to have at least 1 characteristic or underlying medical condition associated with being at increased risk for severe illness from COVID-19. There was no set minimum for enrolment of participants > 60 years of age.

- **Blinding (masking)**

A double-blind design was used with in-house blinding. Select internal or external personnel were unblinded while Part 1 of the study was ongoing. Before granting select personnel access to unblinded Part 1 data, an official memo detailing the unblinding procedures and listing the personnel who would have access (before database lock) was generated per Sponsor SOP. Once all Part 1 participants had completed Day 29, the Sponsor initiated database lock/unblinding procedures for this part of the study.

A separate, small, cross-functional unblinded team of Sponsor personnel was convened for Part 2 of the study with the purpose of supporting preparation and submission of applications for emergency use and/or MAAs. Sponsor personnel responsible for ongoing blinded data review were to remain blinded until all Part 2 participants completed Day 29 except as allowed for conduct of the interim analyses.

- **Statistical methods**

The MITT population was the primary population for the analysis of efficacy data for both parts of this study. The MITT population consisted of all randomised participants who received at least 1 dose of study intervention and excluded any hospitalised before treatment started. The MITT population for Part 2 did not include Part 1 participants.

For the primary endpoint, superiority of MK-4482 compared to placebo was to be assessed using the stratified Miettinen and Nurminen method. For the primary analysis of this endpoint in the MITT population, incomplete data on Day 29 survival and hospitalisation status were treated as follows:

- unknown Day 29 survival status was treated as failure
- early withdrawal from the study with known Day 29 survival status as alive but unknown Day 29 hospitalisation status was not treated as failure.

A sensitivity analysis treating unknown Day 29 survival status as failure and early withdrawal from the study with known Day 29 survival status as alive but unknown Day 29 hospitalisation status as failure was also planned.

A sensitivity analysis for the primary endpoint was planned to include only COVID-19 related hospitalisations or death by Day 29 in the MITT population using the stratified Miettinen and Nurminen method. An additional sensitivity analysis excluding hospitalisations that occurred early (within a certain time from randomisation) was also planned.

Two additional sensitivity analyses of time to hospitalisation/death and time to COVID-related hospitalisation/death were planned for the MITT population using the stratified log-rank test to compare MK-4482 with placebo and the same stratification factors as for the primary endpoint. Hazard ratios were based on the stratified Cox Proportional Hazards regression model.

The table below summarises the main features of the planned efficacy analyses.

Primary Endpoints	Efficacy: Proportion of participants with hospitalization or death by Day 29. Safety: Number of participants with AEs, and discontinuing study intervention due to AEs
Key Secondary Endpoints	• Time to sustained resolution or improvement, and time to progression of each targeted self-reported sign/symptom of COVID-19 through Day 29 • Odds of a more favorable response on the WHO 11-point ordinal scale on Day 3, EOT, Day 10, Day 15, and Day 29
Statistical Methods for Key Efficacy Analyses	For the evaluation of the primary hypothesis, superiority of MK-4482 compared to placebo with respect to the percentage of participants with hospitalization or death by Day 29 will be calculated using the stratified Miettinen and Nurminen method [Miettinen, O. 1985].
Statistical Methods for Key Safety Analyses	P-values (Tier 1 endpoints) and 95% CIs (Tier 1 and Tier 2 endpoints) will be provided for between-treatment differences in the percentage of participants with AEs; these analyses will be performed using the unstratified Miettinen and Nurminen method [Miettinen, O. 1985].
Interim Analyses	IA1 – Part 1 Dose Evaluation This IA will be used to review data to inform dose selection models and analyses. IA2 – Part 1^b Dose Selection This IA will be used to evaluate the dose/exposure-response to select the dose for Phase 3. IA3 – Part 2 Sample Size Re-estimation This IA will be an unblinded sample size re-assessment. The conditional power approach will be employed in which the overall sample size can be adjusted upwards if the interim result is sufficiently promising without inflation of the type I error. IA4 – Part 2 Futility/Early Efficacy The purpose of this IA is to allow for early stopping in the case of futility and to allow for the initiation of marketing authorization applications in the case of a positive efficacy finding. Additional details about interim analyses are in Section 9.7.
Multiplicity	There are no adjustments for multiplicity other than the type I error control for interim analyses described in Section 9.7.

Sample Size and Power	The total sample size for the primary efficacy assessment (Part 2) will be ~1550 participants (~775 for MK-4482 800 mg and ~775 for the placebo group). The study has overall power of 97% to demonstrate the superiority of MK-4482 over placebo at an overall one-sided, 2.5% alpha level, if the underlying treatment difference (MK-4482 minus placebo) in the percentage of participants who are hospitalized and/or die through Day 29 is -6 percentage points. Additional details and assumptions for sample size and power calculation are in Section 9.9.
^a Stratification in Part 1 included: 1) Time from symptom onset prior to the day of randomization (≤ 5 days, > 5 days); and 2) At increased risk of severe illness from COVID-19 (Appendix 10) (yes, no)	

There were four interim analysis planned initially with details as shown in the table below.

Interim Analysis	Timing	MK-4482-002 Primary Data for Analysis	Committee Action
IA1 – Part 1 Dose Evaluation	Targeted to occur during Phase 2 after ~300 participants complete EOT combined in MK-4482-001 ^a and MK-4482-002.	PK, available virologic, safety & efficacy data through EOT	eDMC recommendation for discontinuation of the study or protocol modifications Sponsor siDMC review of interim safety data and review of preliminary virology data Review by an unblinded team to inform dose selection models and analyses
IA2 – Part 1 ^b Dose Selection	Targeted to occur at the completion of Phase 2 after ~300 participants complete Day 29 (includes participants from IA1).	PK, safety & efficacy data through Day 29 and available virologic data	eDMC recommendation for discontinuation of the study or protocol modifications Sponsor siDMC approval of proposed MK-4482 dose for Part 2
IA3 – Part 2 Sample Size Re-estimation	Targeted to occur no earlier than at 30% of the full planned Part 2 enrollment and no later than IA4. Final timing to be based on enrollment timelines.	Primary efficacy endpoint at Day 29	Sample size re-estimation to be assessed by eDMC based on review of conditional power for primary endpoint with potential to increase Part 2 sample size
IA4 – Part 2 Futility/Early Efficacy	Targeted to occur during Phase 3 after ~775 participants complete Day 29 across the MK-4482 group and the placebo group (~50% of total enrollment).	Safety & efficacy data through Day 29	Futility and early efficacy to be assessed by eDMC per eDMC Charter and guided by statistical criteria
eDMC=external Data Monitoring Committee; EOT=End of Treatment; IA=Interim Analysis; PK=pharmacokinetics; siDMC=standing internal Data Monitoring Committee. ^a MK-4482-001 is a companion MK-4482 dose-ranging study in hospitalized adults with COVID-19 ^b IA2 represents the analysis of the full Part 1 cohort of participants through Day 29.			

There were no adjustments for multiplicity other than controlling type I error for interim analyses of the primary endpoint in part 2 of the study. The p-value boundary for efficacy at the final analysis was anticipated to be 0.0194, corresponding to an absolute difference of -0.03.

IA3 – Part 2: Sample size re-estimation

IA3 was to occur no earlier than at 30% of the full planned Part 2 enrolment and no later than IA4. The conditional power approach was to be employed in which the overall Part 2 sample size could have been adjusted upwards by 450 participants to a total of 2000 if the interim result was sufficiently promising (conditional power $> 51\%$ but $< 80\%$, assuming continuing the interim analysis trend) without inflation of the type I error [Chen, Y. H. J., et al 2004]. The potential increase in total Part 2 sample size was designed to maintain adequate study power in the event that the observed treatment effect at the interim analysis was smaller than the original assumption but still clinical meaningful.

Based on enrolment timelines, the supplemental SAP stated that IA3 and IA4 were to be conducted at a single time point (once 50% of planned participants are enrolled and followed through the Day 29 visit). Based on an expected information fraction of 50%, the promising zone for adjusting the overall sample size upwards by 450 participants is between 0.0703 and 0.0299 in the 1-sided p-value scale.

IA4 – Part 2: Futility/Early Efficacy IA

IA4 was to be triggered when ~50% of participants in the molnupiravir group and the placebo group had completed the Day 29 visit. The purpose of this interim analysis was to allow for early stopping in the case of futility and to allow for the initiation of MAAs in the case of a positive efficacy finding. There were no plans to discontinue enrolment prior to the planned final sample size in the case of a positive efficacy outcome.

The Gamma family spending function with $\gamma = -1$ was to be used to set both efficacy and futility boundaries for the primary endpoint as a guide for the eDMC in order to control overall type I error rate of 0.025, 1-sided. Assuming the information fraction of 50%, the non-binding futility boundary expressed on the absolute difference scale is -0.011. The boundary crossing probabilities for futility are 71% under H0 and 0.8% under H1 (absolute difference of -0.06). The p-value boundary for efficacy is 0.0094, corresponding to an absolute difference of -0.048. The boundary crossing probabilities for efficacy are 0.9% under H0 and 72% under H1 (absolute difference of -0.06). Had sample size re-estimation resulted in an increase in the total planned sample size to 2000, the p-value boundary for efficacy at the final analysis would have been 0.0184.

The applicant provided a separate SAP for this study dated 16 September 2021 (version 2). This document included summaries of changes from the protocol SAP (protocol amendment 04) and version 1 of the SAP (dated 16 June 2021).

Results – Part 1 (based on the interim CSR)

Participant flow

Disposition of Participants
All Randomized Participants
MK-4482-002 IA2

	MK-4482 200 mg	MK-4482 400 mg	MK-4482 800 mg	MK4482 Combined	Placebo	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Not Randomized						66
Participants in population	75	77	76	228	74	302
Status for Study Medication						
Started	74	77	74	225	74	299
Completed	69 (93.2)	73 (94.8)	70 (94.6)	212 (94.2)	71 (95.9)	283 (94.6)
Discontinued	5 (6.8)	4 (5.2)	4 (5.4)	13 (5.8)	3 (4.1)	16 (5.4)
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.1)	3 (1.3)	1 (1.4)	4 (1.3)
Non-Compliance With Study Drug	2 (2.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (1.4)	4 (1.3)
Physician Decision	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.7)
Withdrawal By Subject	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.4)	3 (1.3)	1 (1.4)	4 (1.3)
Other	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.7)
Status for Day 29 Milestone^a						
Started	74	77	74	225	74	299
Completed	71 (95.9)	75 (97.4)	71 (95.9)	217 (96.4)	72 (97.3)	289 (96.7)
Discontinued	3 (4.1)	2 (2.6)	3 (4.1)	8 (3.6)	2 (2.7)	10 (3.3)
Lost To Follow-Up	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (1.3)	1 (1.4)	4 (1.3)
Withdrawal By Subject	1 (1.4)	2 (2.6)	2 (2.7)	5 (2.2)	1 (1.4)	6 (2.0)
Status for Trial Through LFU						
Started	75	77	76	228	74	302
Discontinued	4 (5.3)	2 (2.6)	5 (6.6)	11 (4.8)	4 (5.4)	15 (5.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.3)
Lost To Follow-Up	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (1.3)	1 (1.4)	4 (1.3)
Withdrawal By Subject	2 (2.7)	2 (2.6)	4 (5.3)	8 (3.5)	2 (2.7)	10 (3.3)
Status Not Recorded	71 (94.7)	75 (97.4)	71 (93.4)	217 (95.2)	70 (94.6)	287 (95.0)
Status Not Recorded = Ongoing						
^a Only participants who receive at least 1 dose will be included.						

There were 302 subjects randomised into Part 1, of which 299 were treated. The majority of subjects completed the 5-day treatment regimen (94.6%) and the Day 29 visit (96.7%) and few (3.3%) had discontinued after Day 29. Based on the CSR dated 19 July 2021, the majority of participants had not yet completed the 7-month LFU visit.

- **Recruitment**

The study was conducted at 82 sites in 12 countries.

- **Conduct of the study**

Important and not important protocol deviations associated with the pandemic were reported for 51 participants. No subject was excluded from the MITT analyses due to an important protocol deviation.

- **Baseline data**

The majority of participants was male (52.6%) and the mean age was 49.2 years (range 18 to 84 years) with 52% aged 18 to 50 years. The majority (66.9%) started treatment ≤ 5 days after COVID-19 sign/symptom onset across all groups and 75.2% had at least one factor for increased risk of severe COVID-19, most commonly due to obesity (48.7% BMI ≥ 30), age > 60 years (23.5%) and diabetes mellitus (16.6%).

At baseline, COVID-19 severity was moderate for 57.0% and mild for 43.0%. SARS-CoV-2 baseline antibody testing was positive for 12.6% and 81.1% had detectable SARS-CoV-2 RNA (rather than a positive antigen detection test) in a baseline NP sample.

No subjects required oxygen supplementation at study entry.

Participant Characteristics – Oxygen Saturation
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Part 1 - IA2

	MK-4482 200 mg	MK-4482 400 mg	MK-4482 800 mg	MK-4482 Combined	Placebo	Total
Participants in population	74	77	74	225	74	299
Participants with data	73	77	74	224	74	298
Mean	97	96.9	96.9	96.9	97.3	97
SD	1.58	1.51	1.55	1.54	1.61	1.56
Median	97	97	97	97	97	97
Range	(94, 100)	(94, 100)	(94, 100)	(94, 100)	(94, 100)	(94, 100)

- **Numbers analysed**

The MITT population included 299 randomised and treated subjects.

- **Outcomes and estimation**

For the primary endpoint, there were only 11 events across all groups with no statistically significant difference between molnupiravir groups vs. placebo or between molnupiravir dose levels.

Incidence of Death or Hospitalization Through Day 29
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 IA2

Treatment	N	n (%)	Treatment vs. Placebo		
			Unadjusted Difference	Adjusted Difference in Rates % (95% CI) ^a	p-Value
MK-4482 200 mg	74	1 (1.4)	-4.1	-4.1 (-12.2, 2.5)	0.1676
MK-4482 400 mg	77	3 (3.9)	-1.5	-1.5 (-9.9, 6.2)	0.6668
MK-4482 800 mg	74	3 (4.1)	-1.4	-1.3 (-9.6, 6.4)	0.7141
Placebo	74	4 (5.4)			
Pairwise Comparison among MK Treatment Groups			Unadjusted Difference	Adjusted Difference in Rates % (95% CI) ^a	p-Value
MK-4482 400 mg vs. MK-4482 200 mg			2.5	2.5 (-3.9, 9.8)	0.3351
MK-4482 800 mg vs. MK-4482 200 mg			2.7	2.7 (-3.7, 10.1)	0.3121
MK-4482 800 mg vs. MK-4482 400 mg			0.2	0.3 (-7.3, 8.3)	0.9342
^a Adjusted differences, the corresponding confidence intervals and p-values are based on Miettinen & Nurminen method stratified by randomization strata.					
Unknown Day 29 survival status is treated as failure.					

The 11 events reported all involved hospitalisations, with no deaths in Part 1. All of the 11 subjects hospitalised had at least one of the protocol-listed risk factors for severe COVID-19 including obesity (n=8), >60 years of age (n=5) and diabetes mellitus (n=5).

Post hoc subgroup analyses of the primary endpoint for participants >60 years of age, time from COVID-19 symptom onset ≤5 days and increased risk for severe COVID-19 indicated improved outcomes with molnupiravir. Among those who started treatment within 5 days of symptom onset and were at increased risk of severe COVID-19, there were 4/107 (3.7%) hospitalised in the combined molnupiravir groups vs. 4/34 (11.8%) in the placebo group.

• Ancillary analyses

Time to sustained resolution or improvement and time to progression of each self-reported COVID-19 sign/symptom was similar across groups. The observed median time to sustained improvement or resolution was ≤12 days for all symptoms and the sustained resolution or improvement rate was generally comparable across the groups through Day 29. There were no clear trends in treatment effect between intervention groups as assessed by the WHO 11-point ordinal scale. With >94% having a baseline score of 2, 74.3% achieved a score of 0 or 1 by Day 29.

There were comparable decreases in mean SARS-CoV-2 RNA titres from to baseline across the groups. Higher viral sequence mutation rates (per 10,000 bp) were observed at Day 5 in NP samples from molnupiravir-treated subjects (6.7 to 8.7) compared with placebo (2.0).

The highest RNA mutation rate was at Day 5 in the 800 mg BID group. SARS-CoV-2 mutations observed post-baseline were distributed across the entire 30,000 bp genome with no increase of treatment-emergent mutations in the RdRp active site.

Results – Part 2 (Statistical Report, Clinical Overview and Tables)

• Participant flow

There were 775 participants randomised and eligible for inclusion in IA4, of which 765 (98.7%) had received study treatment and 94.9% had completed assigned treatment. Also, 95.0% completed the Day 29 visit. The most common reason for discontinuation was withdrawal by subject (2.7%). At the time of IA4, disposition was as shown below.

Disposition of Participants
All Randomized Participants
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK-4482 800 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	387		388		775	
Status for Study Medication						
Started	386		379		765	
Completed	371	(96.1)	355	(93.7)	726	(94.9)
Discontinued	15	(3.9)	24	(6.3)	39	(5.1)
Adverse Event	5	(1.3)	13	(3.4)	18	(2.4)
Lost To Follow-Up	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
Non-Compliance With Study Drug	4	(1.0)	6	(1.6)	10	(1.3)
Withdrawal By Subject	4	(1.0)	2	(0.5)	6	(0.8)
Other	1	(0.3)	2	(0.5)	3	(0.4)
Status for Day 29 Milestone^a						
Started	386		379		765	
Completed	369	(95.6)	358	(94.5)	727	(95.0)
Discontinued	17	(4.4)	21	(5.5)	38	(5.0)
Death	0	(0.0)	8	(2.1)	8	(1.0)
Lost To Follow-Up	5	(1.3)	3	(0.8)	8	(1.0)
Withdrawal By Subject	12	(3.1)	9	(2.4)	21	(2.7)
Other	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Status for Trial Through LFU						
Discontinued	18	(4.7)	31	(8.0)	49	(6.3)
Death	0	(0.0)	9	(2.3)	9	(1.2)
Lost To Follow-Up	5	(1.3)	3	(0.8)	8	(1.0)
Randomized By Mistake Without Study Treatment	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
Withdrawal By Subject	12	(3.1)	17	(4.4)	29	(3.7)
Other	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Status Not Recorded	369	(95.3)	357	(92.0)	726	(93.7)
LFU=Late Follow-up Visit						
Status Not Recorded = Ongoing						
^a Only participants who receive at least 1 dose will be included.						

• Recruitment

Subjects were recruited across 5 continents with the majority in Latin America (~56%) followed by Europe (~23%).

• Conduct of the study

As indicated in the statistical analysis plan, dated 16 September 2021, there were changes made compared to the description outlined in the protocol. The most important was as follows:

3.7	Added additional details for IA3 and IA4	IA3 and IA4 were combined into a single timepoint based on enrollment timelines. As such, the information fraction for the interim analysis for sample size re-estimation is fixed at 50% (timing was flexible between 30% and 50% per protocol).
-----	--	---

Initially, two IAs (IA3 and IA4) were planned for Part 2 (Phase 3) of the study:

- IA3 was to assess the need for sample size re-estimation when 30% to 50% of the planned Phase 3 enrolment had reached the Day 29 visit.
- IA4 was to assess futility/early efficacy when 50% of the planned Phase 3 enrolment had reached the Day 29 visit.

Because of enrolment timelines, IA3 and IA4 were conducted simultaneously when 775 of 1550 planned subjects had reached the Day 29 visit.

● Baseline data

There was an approximate equal gender split at baseline with a median age just over 40 years. Less than 15% of subjects were aged >60 years. Most participants (99.2%) had at least 1 risk factor for severe illness from COVID-19, with the most common being obesity (BMI ≥ 30 , 76.5%). The baseline COVID-19 severity was moderate for 43.4% and mild for 56.0%. All subjects had symptom onset within 5 days prior to randomisation and about half had onset within ≤ 3 days.

All Randomized Participants
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK-4482 800 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	387		388		775	
Sex						
Male	187	(48.3)	217	(55.9)	404	(52.1)
Female	200	(51.7)	171	(44.1)	371	(47.9)
Age (years)						
18 to 49	274	(70.8)	271	(69.8)	545	(70.3)
50 to 64	82	(21.2)	80	(20.6)	162	(20.9)
65 to 74	24	(6.2)	24	(6.2)	48	(6.2)
≥ 75	7	(1.8)	13	(3.4)	20	(2.6)
≤ 60	336	(86.8)	333	(85.8)	669	(86.3)
> 60	51	(13.2)	55	(14.2)	106	(13.7)
Participants with data	387		388		775	
Mean	43.2		44.2		43.7	
SD	13.5		14.3		13.9	
Median	41.0		43.0		41.0	
Range	18 to 87		18 to 88		18 to 88	

Time from Symptom Onset to Randomization						
≤3 Days	188	(48.6)	184	(47.4)	372	(48.0)
>3 Days	198	(51.2)	203	(52.3)	401	(51.7)
Unknown ^a	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
Participants with data	386		387		773	
Mean	3.5		3.5		3.5	
SD	1.1		1.0		1.1	
Median	4.0		4.0		4.0	
Range	1 to 5		1 to 5		1 to 5	
Risk Factors for Severe Illness from COVID-19						
At least one risk factor	385	(99.5)	384	(99.0)	769	(99.2)
Age >60 years	51	(13.2)	55	(14.2)	106	(13.7)
Active Cancer	6	(1.6)	11	(2.8)	17	(2.2)
Chronic Kidney Disease	14	(3.6)	20	(5.2)	34	(4.4)
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	7	(1.8)	22	(5.7)	29	(3.7)
Obesity (BMI ≥ 30)	306	(79.1)	287	(74.0)	593	(76.5)
Serious Heart Condition	42	(10.9)	36	(9.3)	78	(10.1)
Diabetes Mellitus	48	(12.4)	57	(14.7)	105	(13.5)
Baseline COVID Severity						
Mild	222	(57.4)	212	(54.6)	434	(56.0)
Moderate	162	(41.9)	174	(44.8)	336	(43.4)
Severe	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)

No subject required supplemental oxygen at study entry.

Participant Characteristics – Oxygen Saturation
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Part 2 - Combined IA3/IA4

	MK-4482 800 mg	Placebo	Total
Participants in population	385	377	762
Oxygen Saturation (%)			
Participants with data	385	377	762
Mean	96.8	96.8	96.8
SD	1.56	1.51	1.54
Median	97	97	97
Range	(93, 100)	(94, 100)	(93, 100)

At baseline, 85.5% had detectable SARS-CoV-2 RNA (by NP sample) and 18.2% had positive SARS-CoV-2 antibody results. Of those with sequence data available (277/775; 35.7%), the most common genotype clades at baseline were 21H (Mu, 35.0%), 21A (Delta, 22.4%) and 20J (Gamma, 22.4%).

All Randomized Participants
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK-4482 800 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Stratification Factor at Randomization Collected via IRT: Time from Symptom Onset to Randomization						
≤3 Days	191	(49.4)	190	(49.0)	381	(49.2)
>3 Days	196	(50.6)	198	(51.0)	394	(50.8)
SARS-CoV-2 RNA at Baseline in Nasopharyngeal Sample (Qualitative Assay)						
Detectable	332	(85.8)	331	(85.3)	663	(85.5)
Undetectable	28	(7.2)	29	(7.5)	57	(7.4)
Unknown ^a	27	(7.0)	28	(7.2)	55	(7.1)
SARS-CoV-2 Baseline Antibody						
Positive	71	(18.3)	70	(18.0)	141	(18.2)
Negative	299	(77.3)	288	(74.2)	587	(75.7)
Unknown ^a	17	(4.4)	30	(7.7)	47	(6.1)
^a Missing data, invalid sample, tests not done, or results reported as "Unknown" are categorized as Unknown.						

Number of Participants Infected With Different Viral Clades Based on Nextstrain Clade Designation
Nasopharyngeal Sample
All Randomized Participants
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

Clade Designation	MK-4482 800 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants with evaluable sequence data available	132		145		277	
19B	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
20A	1	(0.8)	2	(1.4)	3	(1.1)
20B	3	(2.3)	3	(2.1)	6	(2.2)
20C	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)
20D	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
20H	4	(3.0)	5	(3.4)	9	(3.2)
20I	12	(9.1)	8	(5.5)	20	(7.2)
20J	27	(20.5)	35	(24.1)	62	(22.4)
21A	33	(25.0)	29	(20.0)	62	(22.4)
21G	8	(6.1)	6	(4.1)	14	(5.1)
21H	41	(31.1)	56	(38.6)	97	(35.0)
Unknown	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

Unknown: The sequence could not be classified by Nextstrain into a currently known clade.
Percentage is based on the number of participants with evaluable sequence data available.

Numbers analysed

The MITT population comprised 762/775 (98.3%) of randomised subjects, with 385 in the molnupiravir 800 mg BID group and 377 in the placebo group. Ten subjects were excluded because of no treatment taken and 3 were hospitalised before the first dose.

	MK-4482 800 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
All Randomized Participants	367		388		775	
All Participants As Treated						
Yes	386	(99.7)	379	(97.7)	765	(98.7)
No	1	(0.3)	9	(2.3)	10	(1.3)
Modified Intent-To-Treat						
Yes	385	(99.5)	377	(97.2)	762	(98.3)
No	2	(0.5)	11	(2.8)	13	(1.7)

* Includes randomized participants who were not treated and randomized participants who were hospitalized before the first dose of study medication based on the definition of modified intent-to-treat population.

Outcomes and estimation

The percentage who were hospitalised or died through Day 29 in the molnupiravir 800 mg BID group (7.3%) was statistically significantly lower than in the placebo group (14.1%). Molnupiravir met the protocol-defined criterion (1-sided p-value boundary <0.0092 at IA4) for demonstration of superiority to placebo for the primary efficacy endpoint.

Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

Treatment	N	n (%)	Treatment vs. Placebo		
			Unadjusted Difference	Adjusted Difference in Rates % (95% CI) ^a	p-Value
MK-4482 800 mg	385	28 (7.3)	-6.8	-6.8 (-11.3, -2.4)	0.0012
Placebo	377	53 (14.1)			

^a Adjusted differences, the corresponding confidence intervals and the one-sided p-values are based on Miettinen & Nurminen method stratified by randomization strata.
Unknown survival status at Day 29 was counted as having an outcome of hospitalization or death.
The p-value boundary for early efficacy is 0.0092 using the Gamma family spending function with $\gamma = -1$ based on the final evaluable sample size at the IA3/IA4 timepoint (n = 762 in the MITT population out of a total of 1550 planned; information fraction = 40%).

All 8 participants who died through Day 29 were in the placebo group and were hospitalised prior to death. One participant in the placebo group was imputed as a failure for the primary endpoint due to unknown mortality status at the time of database lock.

Summary of Hospitalization or Death Through Day 29
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK-4482 800 mg		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	385		377	
Hospitalization or Death	28	(7.3)	53	(14.1)
Hospitalization	28	(7.3)	52	(13.8)
Death	0	(0.0)	8	(2.1)
Unknown Day 29 Survival Status ^a	0	(0.0)	1	(0.3)
n= number of participants with the corresponding event. Every participant is counted a single time for each applicable row and column. Participants who died were hospitalized prior to death; such participants are counted once each in the Hospitalization and Death rows. ^a Unknown Day 29 survival status is treated as failure, i.e., counted as hospitalization or death in the primary analysis for the primary efficacy endpoint.				

The percentages with *COVID-related* hospitalisation or death through Day 29 was 6.5% for molnupiravir vs. 13.3% for placebo, giving a 6.8 percentage point reduction [95% CI: -11.1, -2.6].

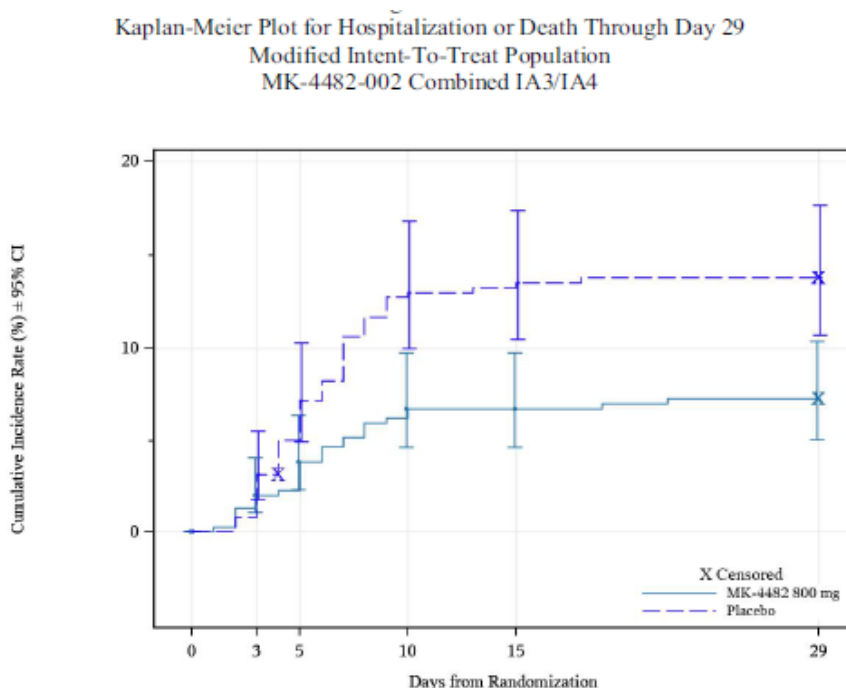
Incidence of COVID-related Hospitalization or Death Through Day 29
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

Treatment	N	n (%)	Treatment vs. Placebo	
			Unadjusted Difference	Adjusted Difference in Rates % (95% CI) ^a
MK-4482 800 mg	385	25 (6.5)	-6.8	-6.8 (-11.1, -2.6)
Placebo	377	50 (13.3)		
^a Adjusted differences and the corresponding confidence intervals are based on Miettinen & Numminen method stratified by randomization strata. N= number of participants in the modified intent-to-treat population. n= number of participants died or hospitalized through Day 29. Unknown survival status at Day 29 was not counted as having an outcome of COVID-related hospitalization or death.				

Results of time-to-event sensitivity analyses were consistent with the results of the primary analysis.

Analysis of Time to Hospitalization or Death Through Day 29
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-day	Event Rate/ 100 Person-days	Median Time to Hospitalization or Death ^a (days)(95% CI)	Hospitalization or Death Rate at Day 29 in % ^a (95% CI)
MK-4482 800 mg	385	28 (7.3)	10531.0	0.3	NR (NA, NA)	7.3 (5.1, 10.4)
Placebo	377	52 (13.8)	9712.0	0.5	NR (NA, NA)	13.8 (10.7, 17.7)
Comparison					Hazard Ratio ^b (95% CI) ^b	p-Value ^c
MK-4482 800 mg vs. Placebo					0.51 (0.32, 0.81)	0.0017
^a From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. ^b Based on stratified Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as covariates and randomization stratum as stratification factor. Hazard ratio < 1 favors the MK-4482 800 mg group. ^c One-sided p-value based on log-rank test stratified by randomization stratification stratum. NR = Not reached; NA = Not applicable. N= number of participants in the Modified Intent-To-Treat population.						



Results of a sensitivity analysis which excluded participants who did not receive at least 48 h treatment (<5 doses) or who were hospitalised or died before their 5th dose were consistent with the results of the primary analysis based on the MITT population.

Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29
Sensitivity Analysis: Excluding Participants Who Received < 5 Doses of Study Intervention
or Were Hospitalized Before Receipt of 5 Doses of Study Intervention
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

Treatment	N	n (%)	Treatment vs. Placebo	
			Unadjusted Difference	Adjusted Difference in Rates % (95% CI) ^a
MK-4482 800 mg	370	21 (5.7)	-5.8	-5.8 (-10.0, -1.7)
Placebo	358	41 (11.5)		

^a Adjusted differences and the corresponding confidence intervals are based on Miettinen & Nurminen method stratified by randomization strata.
N= number of participants in the modified intent-to-treat population.
n= number of participants died or hospitalized through Day 29.
Unknown survival status at Day 29 was counted as having an outcome of hospitalization or death.
Participants who took less than 5 complete doses through end of treatment and participants who were hospitalized before the 5th complete dose are excluded from the analysis.

Results of subgroup analyses were consistent with the results of the primary analysis for the following:

- Time from symptom onset to randomisation (≤ 3 days; > 3 [4-5] days)

Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29 by Time From Symptom Onset to Randomization
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK-4482 800 mg		Placebo		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)*
Participants in population	385		377			
Time from Symptom Onset to Randomization						
≤ 3 days	16/189	(8.5)	23/185	(12.4)	-4.0	(-10.4, 2.3)
> 3 days	12/196	(6.1)	30/192	(15.6)	-9.5	(-16.0, -3.4)

* The corresponding confidence interval is based on Miettinen & Numminen method.
m= number of participants in the modified intent-to-treat population with the corresponding group.
n= number of participants died or hospitalized through Day 29.
Unknown survival status at Day 29 was counted as having an outcome of hospitalization or death.
Time from symptom onset to randomization is based on the value of the stratification factor collected at randomization.

- Age group (≤ 60 years; > 60 years)

Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29 by Age Group
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK-4482 800 mg		Placebo		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)*
Participants in population	385		377			
Age Group						
≤ 60 years	23/335	(6.9)	41/322	(12.7)	-5.9	(-10.6, -1.4)
> 60 years	5/50	(10.0)	12/55	(21.8)	-11.8	(-26.1, 2.5)

* The corresponding confidence interval is based on Miettinen & Numminen method.
m= number of participants in the modified intent-to-treat population with the corresponding group.
n= number of participants died or hospitalized through Day 29.
Unknown survival status at Day 29 was counted as having an outcome of hospitalization or death.

- Obesity (BMI ≥ 30 ; yes, no)

Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29 by Obesity Status
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK-4482 800 mg		Placebo		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)*
Participants in population	385		377			
Obesity (BMI ≥ 30)						
Yes	19/306	(6.2)	35/281	(12.5)	-6.2	(-11.2, -1.6)
No	9/79	(11.4)	18/96	(18.8)	-7.4	(-18.0, 3.7)

* The corresponding confidence interval is based on Miettinen & Numminen method.
m= number of participants in the modified intent-to-treat population with the corresponding group.
n= number of participants died or hospitalized through Day 29.
Unknown survival status at Day 29 was counted as having an outcome of hospitalization or death.

- Diabetes mellitus (yes, no)

Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29 by Diabetes Mellitus Status
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK-4482 800 mg		Placebo		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)*
Participants in population	385		377			
Diabetes Mellitus Status						
Yes	9/48	(18.8)	13/56	(23.2)	-4.5	(-20.1, 11.8)
No	19/337	(5.6)	40/321	(12.5)	-6.8	(-11.4, -2.5)

* The corresponding confidence interval is based on Miettinen & Numminen method.
m= number of participants in the modified intent-to-treat population with the corresponding group.
n= number of participants died or hospitalized through Day 29.
Unknown survival status at Day 29 was counted as having an outcome of hospitalization or death.

- Viral clades (20J [Gamma], 21A [Delta], 21H [Mu])

Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29 by Baseline Clade
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK-4482 800 mg		Placebo		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)*
Participants in population	385		377			
Baseline Clade						
20J	0/27	(0.0)	4/34	(11.8)	-11.8	(-26.8, 1.5)
21A	5/33	(15.2)	9/29	(31.0)	-15.9	(-36.9, 5.3)
21H	3/41	(7.3)	6/55	(10.9)	-3.6	(-15.9, 10.0)

* The corresponding confidence interval is based on Miettinen & Numminen method.
m= number of participants in the modified intent-to-treat population with the corresponding baseline clade.
n= number of participants died or hospitalized through Day 29.
Unknown survival status at Day 29 was counted as having an outcome of hospitalization or death.
This table only presents baseline clade that with ≥ 25 participants in both treatment groups.

- COVID-19 severity (mild, moderate)

Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29 by Baseline COVID Severity
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK-4482 800 mg		Placebo		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)*
Participants in population	385		377			
Baseline COVID Severity						
Mild	12/222	(5.4)	21/203	(10.3)	-4.9	(-10.5, 0.2)
Moderate	16/161	(9.9)	31/173	(17.9)	-8.0	(-15.5, -0.5)
Severe	0/2	(0.0)	0/0	(0.0)		

* The corresponding confidence interval is based on Miettinen & Numminen method.
m= number of participants in the modified intent-to-treat population with the corresponding group.
n= number of participants died or hospitalized through Day 29.
Unknown survival status at Day 29 was counted as having an outcome of hospitalization or death.

- Region (North America, Latin America, Europe, and Africa)

Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29 by Region
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK-4482 800 mg		Placebo		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)*
Participants in population	385		377			
Region						
North America	1/15	(6.7)	3/22	(13.6)	-7.0	(-28.6, 18.6)
Latin America	15/214	(7.0)	30/207	(14.5)	-7.5	(-13.7, -1.6)
Europe	8/89	(9.0)	12/87	(13.8)	-4.8	(-14.8, 4.8)
Asia Pacific	1/5	(20.0)	3/6	(50.0)	-30.0	(-71.6, 28.8)
Africa	3/62	(4.8)	5/55	(9.1)	-4.3	(-15.5, 5.6)

* The corresponding confidence interval is based on Miettinen & Numminen method.
m= number of participants in the modified intent-to-treat population with the corresponding group.
n= number of participants died or hospitalized through Day 29.
Unknown survival status at Day 29 was counted as having an outcome of hospitalization or death.

- Seronegative participants (based on SARS-CoV-2 nucleocapsid antibodies)

In the subgroup of participants positive for SARS-CoV-2 antibodies at baseline (approximately 18% in each group), there was no difference between intervention groups in the percentage of participants who were hospitalised or died (2.9% in both groups).

Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29 by SARS-CoV-2 Baseline Antibody
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK-4482 800 mg		Placebo		Difference	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	(95% CI)*
Participants in population	385		377			
SARS-CoV-2 Baseline Antibody						
Positive	2/70	(2.9)	2/69	(2.9)	-0.0	(-7.5, 7.3)
Negative	23/299	(7.7)	49/287	(17.1)	-9.4	(-14.9, -4.1)

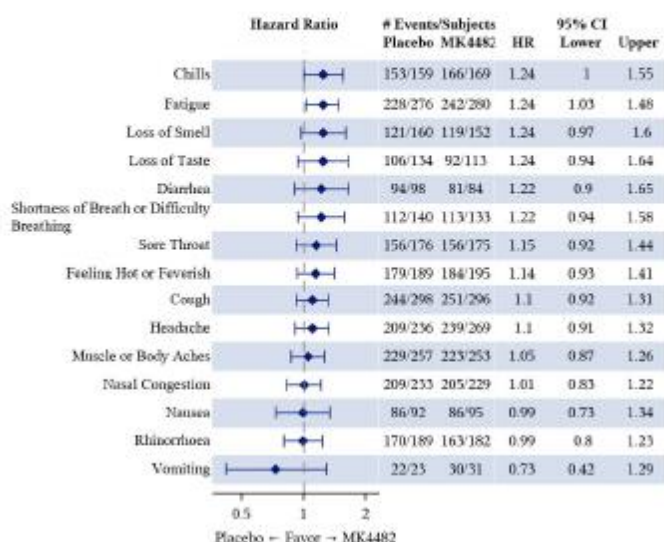
* The corresponding confidence interval is based on Miettinen & Nurminen method.
m= number of participants in the modified intent-to-treat population with the corresponding group.
n= number of participants died or hospitalized through Day 29.
Unknown survival status at Day 29 was counted as having an outcome of hospitalization or death.

• Ancillary analyses

Most participants (>98%) in both intervention groups had a baseline score of 2. The majority in both intervention groups (66.3%) improved to a score of 0 (uninfected; no viral RNA detected) or 1 (asymptomatic; viral RNA detected) by Day 29.

Although subjects were not severely ill at baseline, the overall picture of effect of treatment on resolution of baseline signs and symptoms suggested some benefit for molnupiravir, as summarised in the figure.

Hazard Ratio of Time to Sustained Improvement or Resolution of Signs and Symptoms
Through Day 29
Modified Intent-To-Treat Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4



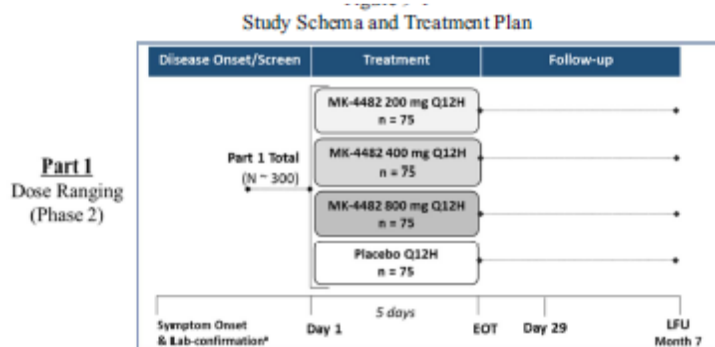
At the time of the database lock for IA3/IA4, qualitative and quantitative SARS-CoV-2 RNA PCR for most participants were available through Day 10. Post-baseline SARS-CoV-2 viral sequence data were available from 92 participants (n=42 MOV; n=50 placebo).

Molnupiravir was associated with a greater reduction in SARS-CoV-2 RNA from baseline compared with the placebo group at Days 3 and 5 but not at later time points. Results stratified by baseline SARS-CoV-2 RNA titre (>10⁶ and ≤10⁶ copies/mL) were generally consistent with the overall results for the mean change from baseline in SARS-CoV-2 RNA.

After adjusting for baseline RNA titre, the adjusted mean difference in SARS-CoV-2 RNA (in log₁₀ scale) was -0.24 at Day 3 and -0.44 at Day 5, which corresponds to a 42% and a 64% relative reduction in the geometric mean SARS-CoV-2 RNA titre. Among those with >10⁶ copies/mL, after adjusting for baseline RNA titre, the largest difference was a 70% relative reduction observed at Day 5. Among those participants with ≤10⁶ copies/mL, the largest difference was a 70% relative reduction at Day 3. The percentages with undetectable SARS-CoV-2 RNA in NP samples by qualitative PCR was comparable between treatment groups and regardless of baseline SARS-CoV-2 RNA titre. Molnupiravir was associated with a higher mutation rate vs. placebo (7.4 vs. 3.4) in those with paired baseline and Day 5 SARS-CoV-2 viral sequences. Mean numbers of transversion mutations were low in both groups.

MK4482-001

The study was initiated in October 2020 and the CSR reports data to March 2021 that supported interim analysis 2 (IA2), at which time all Part 1 participants had completed to Day 29 or had otherwise discontinued. There was no formal hypothesis testing in Part 1 of the study. Part 1 of the study was a dose-finding exercise in which three doses of molnupiravir were compared to placebo. Based on IA2, following the recommendation of the eDMC, the decision was taken not to proceed with the planned Part 2 of the study (see below).



Eligible subjects were adults with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection from a sample collected ≤10 days prior to randomisation who had signs/symptoms attributable to COVID-19 for ≤10 days and ≥1 sign/symptom attributable to COVID-19. They were to require in-hospital care for COVID-19 that could be classed as mild, moderate or severe but not critical. There was no selection criterion related to requirement for oxygen supplementation at study entry. Appendix 9 of the protocol categorised patients into mild, moderate and severe based on respiratory and heart rate and oxygen saturation. In addition to meeting the RR and HR criteria, mild and moderate cases were to have >93% saturation on room or on oxygen prior to hospitalisation that had not further increased since hospitalisation whereas severe cases were to have saturation ≤93%. Patients considered to be in respiratory failure, including those needing mechanical ventilation or other means of delivering high flow oxygen, were excluded.

Subjects were excluded if they were on dialysis or had eGFR <30 mL/min/1.73 m², had HIV with >50 copies/mL or CD4 <200 cell/mm³, had an absolute neutrophil count <500/mm³, a platelet count <100,000/μL, had immunosuppression, acute pancreatitis within 3 months or a history of chronic pancreatitis. Standard of care treatments of COVID-19 were allowed including remdesivir, systemic corticosteroids and convalescent plasma.

There were 304 subjects randomised across 86 study sites in 15 countries, as shown below. The majority (93.6% combined molnupiravir; 96.0% placebo) received 9 to 10 doses with a mean duration of treatment of 4.4 days.

Disposition of Participants
All Randomized Participants
MK-4482-001 IA2

	MK-4482 200 mg	MK-4482 400 mg	MK-4482 800 mg	MK4482 Combined	Placebo	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Not Randomized						16
Participants in population	75	75	76	226	78	304
Status for Study Medication						
Started	73	73	72	218	75	293
Completed	70 (95.9)	66 (90.4)	69 (95.8)	205 (94.0)	72 (96.0)	277 (94.5)
Discontinued	3 (4.1)	7 (9.6)	3 (4.2)	13 (6.0)	3 (4.0)	16 (5.5)
Adverse Event	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
Lost To Follow-Up	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
Non-Compliance With Study Drug	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
Withdrawal By Subject	2 (2.7)	6 (8.2)	2 (2.8)	10 (4.6)	3 (4.0)	13 (4.4)
Status for Day 29 Milestone^a						
Started	73	73	72	218	75	293
Completed	62 (84.9)	60 (82.2)	66 (91.7)	188 (86.2)	70 (93.3)	258 (88.1)
Discontinued	11 (15.1)	13 (17.8)	6 (8.3)	30 (13.8)	5 (6.7)	35 (11.9)
Death	5 (6.8)	4 (5.5)	3 (4.2)	12 (5.5)	1 (1.3)	13 (4.4)
Lost To Follow-Up	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (1.4)	1 (1.3)	4 (1.4)
Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
Withdrawal By Subject	5 (6.8)	7 (9.6)	2 (2.8)	14 (6.4)	3 (4.0)	17 (5.8)

Baseline demographic and disease characteristics were comparable across the groups. The majority was male (56.5%) and the mean age was 57.0 years (range 19 to 94 years); 41.4% of the study population was >60 years of age. Most participants (76.3%) received study intervention >5 days after symptom onset and the median time from symptom onset to randomisation was 8.0 days.

The baseline COVID-19 severity was moderate or severe for 86.5% of participants (13.5% mild, 43% moderate and 43% severe). The most common risk factors for severe COVID-19 were age >60 years (41.4%), obesity (BMI ≥30, 40.1%) and diabetes mellitus (23.0%). Most participants (87.5%) had detectable SARS-CoV-2 RNA in the baseline NP sample. SARs-CoV-2 baseline antibody was positive for 31.9% at baseline.

Efficacy analyses were based on the MITT population, which included 293 randomised and treated participants. For the primary efficacy endpoint in Part 1, which was the time to sustained recovery through Day 29, there was no clear effect of molnupiravir treatment.

Analysis of Time to Sustained Recovery Through Day 29
Modified Intent-To-Treat Population
MK4482-001 IA2

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-day	Event Rate/100 Person-days	Median Time to Recovery ^a (days) (95% CI)	Recovery Rate at Day 29 in % ^a (95% CI)
MK-4482 200 mg	73	56 (76.7)	867.0	6.5	9.0 (7.0, 10.0)	81.5 (71.4, 89.7)
MK-4482 400 mg	73	56 (76.7)	788.0	7.1	9.0 (8.0, 10.0)	85.2 (75.4, 92.6)
MK-4482 800 mg	72	59 (81.9)	874.0	6.8	9.0 (8.0, 11.0)	84.3 (74.8, 91.6)
Placebo	75	61 (81.3)	896.0	6.8	9.0 (8.0, 11.0)	84.7 (75.5, 91.9)
Pairwise Comparisons					Hazard Ratio^b (95% CI)^b	p-Value
MK-4482 200 mg vs. Placebo					0.99 (0.68, 1.45)	0.5620 ^c
MK-4482 400 mg vs. Placebo					1.13 (0.78, 1.65)	0.3145 ^c
MK-4482 800 mg vs. Placebo					1.01 (0.69, 1.47)	0.4894 ^c
MK-4482 400 mg vs. MK-4482 200 mg					1.12 (0.76, 1.66)	0.3034 ^c
MK-4482 800 mg vs. MK-4482 200 mg					1.00 (0.69, 1.47)	0.4523 ^c
MK-4482 800 mg vs. MK-4482 400 mg					0.89 (0.61, 1.31)	0.6685 ^c

^a From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

^b Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment and randomization stratification factors as covariates. Hazard ratio >1 favors the first group in the pairwise comparison.

^c One-sided p-value based on log-rank test stratified by randomization stratification factors.

The median time to sustained recovery was 9 days in active and placebo groups and the recovery rate ranged from 81.5% to 85.2% in each intervention group at Day 29.

The results for the primary endpoint in participants >60 years of age, without remdesivir use prior to or at randomisation, at increased risk of severe COVID-19, and with symptom onset of ≤ 5 days prior to randomisation were consistent with those in the overall population

Overall, 17 (5.8%) deaths were reported during the 29-day follow-up period. A higher proportion of participants died in each of the molnupiravir groups (200 mg – 4, 5.5%], 400 mg – 8, 11.0% and 800 mg – 3, 4.2%]) compared with placebo [2, 2.7%]). Results from post-hoc analyses of all-cause mortality in participants >60 years of age, without remdesivir use prior to or at randomisation, with risk factors for severe COVID-19 and with symptom onset of ≤ 5 days prior to randomisation were consistent with the results in the overall population. Similar improvements in outcomes over time and up to Day 29 were observed across groups based on the WHO 11-point ordinal scale.

A similar decrease from baseline in SARS-CoV-2 RNA mean titre was observed in all groups at all time points in NP and OP samples (assessed by quantitative PCR). There were no differences in response across the dose groups and placebo group for participants with high ($>10^6$ copies/mL) or lower ($\leq 10^6$ copies/mL) baseline RNA titres.

A higher mutation rate was observed in post-baseline viral sequences from NP swabs in all molnupiravir groups compared with placebo. Additionally, the proportion of participants with >3 per 10,000 post-baseline sequence mutations (threshold defined post-hoc) from NP swabs was higher in all the molnupiravir groups compared with placebo.

Analysis of mutation rate associated with molnupiravir treatment

A report dated 28 September 2021 describes the available virology data concerning minor variants derived from next generation sequencing (NGS) of NP and oropharyngeal swabs obtained during MK4482-001 Part 1 and MK4482-002 Part 1.

Samples included NP and/or OP swabs with RNA $\geq 22,000$ copies/mL. NGS was only performed on samples from individuals who had an evaluable baseline sample and at least one post-baseline (Study Day 3 and/or Study Day 5/EOT) sample for comparison. Samples from the same individual were batched in the same sequencing run to minimize potential sequence differences due to batch variability.

Minor variant analysis in P002 Part 1

At Day 1, there were no differences detected in the geometric mean number of minor variants (NMV) between the molnupiravir (MOV) and placebo groups for both NP and OP samples, as assessed by linear trend analysis. In contrast, at Day 3 and Day 5, there was a linear dose-response relationship with increasing MOV dose in the geometric mean NMV in both NP and OP samples. At Day 3, this represented an approximate 5- and 8-fold increase in the geometric mean number of mutations for the 800 mg MOV group compared with placebo in the NP and OP samples, respectively. At Day 5, the respective increases were by 11- and 10-fold.

The effect of viral RNA titre on minor variant detection by NGS was evaluated because RT-PCR and sequencing artefacts can manifest as minor variants and the number of artefacts can be affected by the amount of input RNA during NGS library construction. To control for this, NMV was compared between intervention groups while controlling for viral RNA titre.

On Day 1, the samples with lower viral RNA titres tended to be those with higher NMV across all intervention groups, which does suggest that the NMV can be affected by sample viral RNA titre. At Day 3 and Day 5, there was a linear dose-response relationship in adjusted geometric mean NMV in both NP and OP samples.

Table 3 Number of Minor Variants (Adjusted for Viral RNA Titer) in SARS-CoV-2 RNA Genome Sequence by Visit and Dose: P002 Part 1 Nasopharyngeal Swabs

Visit	Placebo		MOV 200mg		MOV 400mg		MOV 800mg		P-value for Linear Trend
	N	Geometric Mean (95% CI)	N	Geometric Mean (95% CI)	N	Geometric Mean (95% CI)	N	Geometric Mean (95% CI)	
Day 1	37	10.5 (7.6, 14.5)	36	8.7 (6.3, 12.0)	36	10.5 (7.5, 14.5)	33	10.5 (7.4, 14.8)	0.8286
Day 3	35	11.2 (8.0, 15.5)	39	23.4 (17.1, 31.6)	37	38.0 (27.8, 52.5)	35	52.5 (37.4, 72.4)	<.0001
Day 5 (EOT)	24	14.8 (10.0, 21.9)	24	56.2 (37.8, 83.2)	20	66.1 (43.0, 102.3)	16	102.3 (62.2, 166.0)	<.0001

CI=confidence interval; EOT=end of treatment; MOV=Molnupiravir; N= number of participants with available data.

Day 3 includes post-baseline records up to Day 4 relative to randomization. Day 5 (EOT) includes post-baseline records from Day 5 (relative to randomization) up to Day 7. EOT visits occurring earlier than Day 5 (relative to randomization) are included in the Day 3 visit.

Table 4 Number of Minor Variants (Adjusted for Viral RNA Titer) in SARS-CoV-2 RNA Genome Sequence by Visit and Dose: P002 Part 1 Oropharyngeal Swabs

Visit	Placebo		MOV 200mg		MOV 400mg		MOV 800mg		P-value for Linear Trend
	N	Geometric Mean (95% CI)	N	Geometric Mean (95% CI)	N	Geometric Mean (95% CI)	N	Geometric Mean (95% CI)	
Day 1	22	17.8 (11.9, 26.3)	22	10.2 (7.0, 15.1)	17	13.5 (8.7, 21.4)	17	14.8 (9.5, 22.9)	0.7882
Day 3	19	13.5 (8.9, 20.4)	20	27.5 (18.5, 41.7)	15	42.7 (26.9, 67.6)	15	97.7 (60.8, 154.9)	<.0001
Day 5 (EOT)	12	15.8 (9.3, 26.3)	14	77.6 (48.1, 125.9)	8	39.8 (21.2, 75.9)	5	128.8 (57.7, 288.4)	0.0003

CI=confidence interval; EOT=end of treatment; MOV=Molnupiravir; N= number of participants with available data.

Day 3 includes post-baseline records up to Day 4 relative to randomization. Day 5 (EOT) includes post-baseline records from Day 5 (relative to randomization) up to Day 7. EOT visits occurring earlier than Day 5 (relative to randomization) are included in the Day 3 visit.

Minor variant analysis in P001 Part 1

A linear trend in the geometric mean NMV with increasing drug dose was observed in NP samples at Day 3, but not at Day 5. No linear trends in the geometric mean NMV with increasing drug dose were observed in OP samples at either visit. Controlling for viral RNA titre, treatment-emergent differences between MOV and placebo groups were evident in NP samples at Day 3, but not Day 5. No differences were observed in OP samples at either visit.

Table 7 Number of Minor Variants (Adjusted for Viral RNA Titer) in SARS-CoV-2 RNA Genome Sequence by Visit and Dose: P001 Part 1 Nasopharyngeal Swabs

Visit	Placebo		MOV 200mg		MOV 400mg		MOV 800mg		P-value for Linear Trend
	N	Geometric Mean (95% CI)	N	Geometric Mean (95% CI)	N	Geometric Mean (95% CI)	N	Geometric Mean (95% CI)	
Day 1	26	25.1 (16.2, 38.9)	26	15.8 (10.2, 24.5)	29	20.0 (12.9, 30.2)	24	16.2 (10.2, 25.7)	0.2860
Day 3	25	23.4 (14.8, 36.3)	20	34.7 (20.9, 56.2)	26	49.0 (31.6, 75.9)	21	75.9 (46.8, 123.0)	0.0004
Day 5 (EOT)	13	32.4 (17.4, 58.9)	13	69.2 (38.0, 128.8)	14	63.1 (34.7, 112.2)	14	67.6 (38.9, 117.5)	0.1021

CI=confidence interval; EOT=end of treatment; MOV=Molnupiravir; N= number of participants with available data.

Day 3 includes post-baseline records up to Day 4 relative to randomization. Day 5 (EOT) includes post-baseline records from Day 5 (relative to randomization) up to Day 7. EOT visits occurring earlier than Day 5 (relative to randomization) are included in the Day 3 visit.

Table 8 Number of Minor Variants (Adjusted for Viral RNA Titer) in SARS-CoV-2 RNA Genome Sequence by Visit and Dose: P001 Part 1 Oropharyngeal Swabs

Visit	Placebo		MOV 200mg		MOV 400mg		MOV 800mg		P-value for Linear Trend
	N	Geometric Mean (95% CI)	N	Geometric Mean (95% CI)	N	Geometric Mean (95% CI)	N	Geometric Mean (95% CI)	
Day 1	15	17.0 (10.7, 26.9)	15	22.9 (14.5, 36.3)	16	14.5 (9.3, 22.4)	15	21.9 (13.8, 34.7)	0.7652
Day 3	12	25.1 (15.1, 42.7)	11	53.7 (31.6, 91.2)	13	51.3 (30.9, 83.2)	11	31.6 (18.6, 53.7)	0.5938
Day 5 (EOT)	10	41.7 (24.0, 74.1)	5	208.9 (95.5, 457.1)	9	79.4 (43.7, 144.5)	10	58.9 (33.9, 104.7)	0.9596

CI=confidence interval; EOT=end of treatment; MOV=Molnupiravir; N= number of participants with available data.

Day 3 includes post-baseline records up to Day 4 relative to randomization. Day 5 (EOT) includes post-baseline records from Day 5 (relative to randomization) up to Day 7. EOT visits occurring earlier than Day 5 (relative to randomization) are included in the Day 3 visit.

Conclusions

The report concluded that MOV treatment was associated with a dose-dependent increase in minor variants in both NP and OP samples at Day 3 and Day 5 in study P002. The NMV in the SARS-CoV-2 viral RNA was inversely associated with the viral RNA titre. Controlling for viral RNA titre, there was a linear dose-response relationship in adjusted geometric mean NMV in both NP and OP samples in study P002. In study P001, a dose-dependent increase in minor variants in NP samples was observed at Day 3, with or without the adjustment for viral RNA titre.

MOV treatment increases viral mutations in SARS-CoV-2 in a dose-dependent fashion, consistent with the error catastrophe mechanism of action.

Demonstrated benefits

The studies were double blind and placebo-controlled in design, which is appropriate.

In MK4482-002 Part 2, in contrast to MK4482-006 and MK4482-002 Part 1, eligible subjects were to be enrolled within 5 days of symptom onset and all were to have at least one underlying condition listed in the protocol as potentially predisposing them to develop severe COVID-19. The change in selection criteria reflected Part 1 data suggesting that the maximum benefit of molnupiravir occurs when it is started within 5 days of symptom onset in a population that could be regarded as being at some risk of progression up the WHO scale. The protocol for MK4482-002 also attempted to subdivide patients at baseline into those with mild or moderate disease mainly based on presence of one of shortness of breath on exertion, tachypnoea or tachycardia.

Very importantly, the protocol for MK4482-002 required that subjects were not receiving supplemental oxygen to treat COVID-19 or were on no more than 4L/min. On request, the applicant confirmed that no subjects in Parts 1 or 2 were receiving oxygen at study entry, which fits with the baseline WHO scale status of the population. Moreover, the majority in Part 1 had at least one protocol-listed risk factor for progression of COVID-19 and all subjects in Part 2 were to have at least one such risk factor. The applicant's initial proposed indication statement *for treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults* was clearly inappropriate since efficacy was shown in a defined population and since MK4482-001 Part 1 failed to show any clinical benefit in a hospitalised population that had a range of oxygen requirements.

In the selected study population, the primary endpoint of all-cause hospitalisation (as defined by the applicant) or death up to Day 29 was appropriate. There was no pre-planned hypothesis testing in Part 1 and subjects enrolled into Part 1 were not included in analyses of Part 2, which stands alone. Part 2 was planned to have overall power of 97% to demonstrate superiority of molnupiravir 800 mg BID over placebo at an overall one-sided 2.5% alpha level, if the underlying treatment difference (MOV minus placebo) in the percentage hospitalised and/or dying through Day 29 was -6 percentage points. These assumptions were based on emerging evidence from various clinical trials and were reasonable.

Part 2 involved stratification at randomisation according to time from symptom onset (TSSO) prior to the day of randomisation (≤ 3 days, > 3 days), having reduced the maximum TSSO allowed for eligibility to 5 days based on Part 1. This stratification seems appropriate since Part 1 had already pointed to the potential importance of TSSO (≤ 5 days, > 5 days) for outcomes.

A primary analysis in the MITT (all-treated) population, in which unknown survival was counted as failure, is acceptable.

The four planned interim analyses were generally appropriate given the lack of any prior evidence of efficacy based on a clinical endpoint. In the final event, IA3 was not required since enrolment into Part 2 progressed quickly, so IA3 and IA4 were merged.

Selection of 800 mg BID for 5 days in MK4482-002 Part 2

MK4482-006 provided some preliminary evidence that molnupiravir had an antiviral effect in a population similar to that enrolled into MK4482-002 Part 1. There was no effect of active treatment at any dose tested for the pre-defined primary endpoint of median time to viral clearance. However, the proportion with undetectable SARS-CoV-2 RNA was greater in the molnupiravir 800 mg group (but not in the 200 mg and 400 mg groups) compared with the placebo group ($p=0.0373$ on Day 5 and $p=0.0343$ on Day 28). With 35.3% in the 800 mg group vs. 18.2% in the placebo group seropositive at baseline and with a very clear effect of baseline seropositivity on positive cultures (e.g. 56% of seronegative and 11% of seropositive subjects were culture positive in the placebo group at baseline), the results based on positive cultures over time are difficult to interpret. At the same time, there did not seem to be rate-limiting safety issues, such that progression to MK4482-001 Part 1 and MK4482-002 Part 1 with doses up to 800 mg BID was a reasonable choice.

The selection of a 10-day course (10 doses) is not substantiated by data with molnupiravir but it is in line with durations of treatment that have been effective in outpatients with influenza.

MK4482-002 Part 1 enrolled a population in which ~75% had at least one of the protocol-listed risk factors for severe COVID-19 (mostly obesity, diabetes and age >60 years) and ~66% had a TSSO within 5 days. Just over half met the applicant's criteria for moderate disease, a low percentage (<15%) was already seropositive for SARS-CoV-2 and most (>80%) had PCR confirmation of the virus as opposed to a positive antigen test at study entry. None received oxygen at study entry.

Among 299 included in the MITT population, there were only 11 primary endpoint events and no statistically significant differences between the four treatment groups with rates from 1.4% to 5.4%. However, among those who started treatment within 5 days of symptom onset and were at increased risk of severe COVID-19, there were 4/107 (3.7%) hospitalised in the combined molnupiravir groups vs. 4/34 (11.8%) in the placebo group. While Part 1 was not intended to address specific hypotheses, it did suggest that a benefit of molnupiravir might be more evident when it was started within 5 days of symptom onset and in those at increased risk of severe COVID-19.

The results of Part 1 led the DSMB to recommend continuation to Part 2, which seems appropriate. Part 1 did not provide good support for progressing to Part 2 with 800 mg BID. Nevertheless, with no rate-limiting safety concerns, selection of the highest tested dose was reasonable.

Efficacy of 800 mg BID for 5 days in MK4482-002 Part 2

With slightly different selection criteria vs. Part 1, >99% of the population enrolled into Part 2 had at least one of the protocol-listed risk factors for developing severe COVID-19, the most common by far being obesity. Just under 15% were aged >60 years. Using the applicant's definitions, ~44% had moderate and 56% mild disease and about half had TSSO within 3 days. Overall, 18.2% were already seropositive for SARS-CoV-2 at baseline and 85.5% had a positive RT-PCR result rather than a positive antigen detection test. None received oxygen at study entry.

The tables for Part 2 report the variant distributions for 36% of the total enrolled for which data are currently available. The most common genotype clades at baseline were 21H (Mu, 35.0%), 21A (Delta, 22.4%) and 20J (Gamma, 22.4%). While such data are limited, the nonclinical data suggest that molnupiravir has similar in-vitro activity against the EU-predominant delta variant as against “wild type” virus, which is reassuring.

In the MITT population, which comprised 98.3% of those enrolled, there was a statistically significantly lower rate of all-cause hospitalisations and deaths through Day 29 in the molnupiravir group, with a reduction from 14.1% to 7.3%. The 95% confidence intervals around the difference did not span zero and the p-value was 0.0012.

There were 8 documented deaths in the placebo group and none in the molnupiravir group. One additional placebo group subject had an unknown outcome at day 29. Unsurprisingly, the rates show that those who are known to have died did so after being hospitalised.

In the planned sensitivity analysis in which only hospitalisations and deaths considered to be COVID-related were counted, the totals in each group were reduced by 3 subjects, giving rates of 6.5% vs. 13.3% and 95% CI around the difference that did not span zero. Results of a sensitivity analysis which excluded those who received <5 doses or who were hospitalised or died before their 5th dose were consistent with the results of the primary analysis. The Kaplan-Meier curve showed separation between groups for primary endpoint events from Day 3 onwards.

The subgroup analyses were generally in keeping with the primary analysis.

In the seronegative majority (based on SARS-CoV-2 nucleocapsid antibodies) of the study population the analysis of the primary endpoint gave rates of 7.7% for molnupiravir and 17.1% for placebo (95% CI -14.9, -4.1). In contrast, in the subgroup seropositive for SARS-CoV-2 antibodies at baseline (approximately 18% in each group), there was no difference between intervention groups in the percentage of participants who were hospitalised or died (2.9% in both groups).

In this unvaccinated study population, the presence of anti-N antibody at baseline in persons who presented within 5 days of symptom onset, with ~half presenting within 3 days, is more likely to reflect prior natural infection rather than an early primary immune response to the acute episode. Prior natural infection would have primed the immune system, giving a rapid immune memory response to the presenting episode with blunting of severity resulting in a low progression rate in the placebo group that could not be improved by active treatment. Therefore, the result in the baseline seropositives is to be expected.

Uncertainty about benefits

Reflecting the timing of initiation of the study and the enrolment window, the study populations in MK4482-002 Parts 1 and 2 were unvaccinated with respect to SARS-Cov-2 and the baseline seropositivity rates (based only on anti-N antibody) suggest that less than one fifth had experienced prior natural infection. Published data point to an amelioration of COVID-19 by prior vaccination (i.e. vaccinated persons who get breakthrough disease tend to fare better than unvaccinated persons with COVID-19). Moreover, MK4482-002 Part 2 showed that the rate of hospitalisation or death among baseline seropositive subjects was very low and similar in the molnupiravir and placebo groups, reflecting some degree of protection afforded by prior natural priming.

The magnitude of benefit of molnupiravir documented in MK4482-002 in unvaccinated and seronegative subjects is not expected to be applicable to a population comprising vaccinated and/or naturally primed seropositive subjects.

Similar issues regarding the efficacy shown in studies confined to, or predominantly including, unvaccinated and seronegative subjects apply to several antiviral agents and monoclonal antibodies that have been investigated for the treatment of COVID-19. The applicant has mentioned in the draft prescribing information that the study population consisted of unvaccinated persons, which is appropriate. However, the baseline serostatus based on anti-N antibody should also be mentioned. Moreover, there should be a statement to the effect that progression rates in baseline seropositives were very low and similar between molnupiravir and placebo groups.

The study allowed use of corticosteroids, such that any benefit of molnupiravir in preventing progression was in addition to steroids. However, the proportion of subjects who did receive steroids specifically to prevent progression of COVID-19 is not reported in the tables. Other antiviral agents against SARS-CoV-2 (including monoclonal antibodies) were not allowed.

At this time, information on protocol deviations is lacking. Also, numbers included in the per protocol population, which would have excluded those with important deviations, are not reported.

Based on NGS applied to samples obtained in MK4482-001 Part 1 and MK4482-002 Part 1, molnupiravir treatment increases viral mutations in SARS-CoV-2 in a dose-dependent fashion, consistent with the error catastrophe mechanism of action. This raises the question whether virus that emerges during treatment and/or in subjects who fail treatment with molnupiravir could harbour mutations with significant consequences for the success of other products intended for prevention or treatment of COVID-19. This is not a question that can be answered from available data and it will likely require some prospective monitoring in the post-approval period. Therefore, this issue will be taken up in the MAA.

Importance of the MK4482-001 Part 1 data

MK4482-001 Part 1 was intended to identify a potentially efficacious dose regimen to be used in Part 2, which was cancelled following review of Part 1 results. There was no plan for formal hypothesis testing in Part 1. This study enrolled hospitalised subjects at up to 10 days after symptom onset and about 75% started treatment >5 days after onset. Most (~85%) met the applicant's criteria for moderate or severe COVID-19 at baseline; thus not all subjects required supplemental oxygen when enrolled and the proportion that did has not been reported. With a delay up to 10 days since symptom onset, ~32% had anti-N antibody at study baseline. In this rather mixed population and with a primary endpoint of time to sustained recovery through Day 29, there was no clear effect of molnupiravir. Both the median time to recovery as defined in the protocol and percent reaching the endpoint were comparable between each of the molnupiravir dose groups and placebo.

Given the difference in population and the TSSO, the results do not really conflict with those of MK4482-002 Part 2. There was a higher death rate in each molnupiravir group vs. placebo but the actual numbers were 2-8 per group, with the highest number and rate in the 400 mg group, so there was no trend to death by increasing molnupiravir dose. The data and the available information do not suggest that molnupiravir itself was responsible for these deaths and, with such small numbers per group, the result could have arisen by chance. Overall, MK4482-001 Part 1 results are not thought to detract from the results of MK4482-002.

Virological data from MK4482-002 Part 2

Although no relationship has been established between effect on viral load based on RT-PCR applied to NP samples, it is of interest that there was an effect of molnupiravir vs. placebo on days 3 and 5 but not thereafter, reflecting natural recovery rates in the majority of subjects in the placebo group. The seronegative subjects would have had higher viral loads at baseline. Molnupiravir was effective in baseline seronegatives, suggesting that baseline viral load did not have a significant effect on efficacy.

Conclusions on clinical efficacy

Molnupiravir 800 mg BID when started within 5 days of symptom onset provided a statistically significant reduction in the rate of hospitalisation or death in the population enrolled into MK4482-002 Part 2.

The applicant's initial proposed indication statement was *for treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults*. This was clearly inappropriate since a very restricted population was included and, especially, since MK4482-001 Part 1 failed to show any clinical benefit in a hospitalised population that had a range of oxygen requirements. The population in which efficacy was demonstrated (i.e. MK4482-002 Part 2) was not receiving supplemental oxygen at baseline and all subjects had at least one protocol-listed risk factor for progression of COVID-19.

Therefore, the indication should read:

Lagevrio is indicated for the treatment of COVID-19 in adults who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19.

The draft Conditions for Use appropriately states that treatment should start within 5 days of symptom onset and Section 6 clarifies that the study population was unvaccinated.

In summary, there is no Major Objection based on the evidence of efficacy but the indication statement must reflect the population studied. The applicant must adopt the exact wording as above.

Data on safety

Overall, there have been 1069 subjects exposed to any dose of molnupiravir, of which 593 were allocated to 800 mg BID for 5 days and received at least one 800 mg dose. Of these 593, 587 had COVID-19.

Participants Who Received MOV (P002, P006, P001, and P004)		
Study	Number of Participants	
	Any Dose of MOV	MOV 800 mg Q12H ^a
P002 (Phase 2/3)	Part 2: 386	Part 2: 386
	Part 1: 225	Part 1: 74
P006 (Phase 2a)	140	55
P001 (Phase 2)	218	72
P004 (Phase 1)	100	6
Total	1069	593
MOV=molnupiravir, Q12H=once every 12 hours		
^a participants received at least 1 dose of MOV 800 mg in a dosing regimen of Q12H for 5 days		

Adverse events

MK4482-004

The table below summarises the safety profile observed after BID dosing of healthy subjects.

Table 32: Summary of Treatment-emergent Adverse Events for Part 3 of Protocol EIDD-2801-1001-UK (Multiple Ascending Doses)

	EIDD-2801 capsule BID (fasted)							
	Placebo capsule BID (fasted) (N = 14) nS (%) [nE]	50 mg (N = 6) nS (%) [nE]	100 mg (N = 6) nS (%) [nE]	200 mg (N = 6) nS (%) [nE]	300 mg (N = 6) nS (%) [nE]	400 mg (N = 6) nS (%) [nE]	600 mg (N = 6) nS (%) [nE]	800 mg (N = 6) nS (%) [nE]
TEAEs								
Overall	7 (50.0%) [11]	2 (33.3%) [2]	3 (50.0%) [3]	3 (50.0%) [9]	2 (33.3%) [3]	3 (50.0%) [5]	2 (33.3%) [2]	3 (50.0%) [5]
Serious	---	---	---	---	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---	---	---	---	---
Life-threatening	---	---	---	---	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---	---	---	---	---
Severity								
Mild (Grade 1)	7 (50.0%) [11]	2 (33.3%) [2]	3 (50.0%) [3]	3 (50.0%) [6]	2 (33.3%) [3]	3 (50.0%) [5]	2 (33.3%) [2]	3 (50.0%) [5]
Moderate (Grade 2)	---	---	---	1 (16.7%) [3]	---	---	---	---
Severe (Grade 3)	---	---	---	---	---	---	---	---
Treatment-related TEAEs								
Overall	3 (21.4%) [4]	---	---	2 (33.3%) [3]	1 (16.7%) [1]	---	1 (16.7%) [1]	3 (50.0%) [4]
Serious	---	---	---	---	---	---	---	---
Leading to Discontinuation	---	---	---	---	---	---	---	---
Life-threatening	---	---	---	---	---	---	---	---
Leading to Death	---	---	---	---	---	---	---	---
Severity								
Mild (Grade 1)	3 (21.4%) [4]	---	---	2 (33.3%) [3]	1 (16.7%) [1]	---	1 (16.7%) [1]	3 (50.0%) [4]
Moderate (Grade 2)	---	---	---	---	---	---	---	---
Severe (Grade 3)	---	---	---	---	---	---	---	---

Overall, fewer subjects had TEAEs following administration of EIDD-2801 BID than following placebo. There were no apparent treatment- or dose-related trends. The TEAEs reported were typical of those usually observed in Phase 1 studies, with a summary for BID dosing shown below.

Table 35: Frequency of Treatment-emergent Adverse Events (All Causalities) for Part 3 of Protocol EIDD-2801-1001-UK (Multiple Ascending Doses)

Preferred Term	Placebo capsule BID	EIDD-2801 capsule BID (fasted)						
	(fasted) (N = 14)	50 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 6)	400 mg (N = 6)	600 mg (N = 6)	800 mg (N = 6)
Overall	7 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)
Diarrhoea	1 (7.1%)	---	---	1 (16.7%)	---	---	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Back pain	---	---	2 (33.3%)	---	1 (16.7%)	---	---	---
Headache	---	---	1 (16.7%)	---	2 (33.3%)	---	---	---
Somnolence	2 (14.3%)	---	---	---	---	1 (16.7%)	---	---
Abdominal pain upper	---	1 (16.7%)	---	---	---	---	---	---
Abnormal dreams	---	---	---	---	---	1 (16.7%)	---	---
Abnormal sensation in eye	---	---	---	1 (16.7%)	---	---	---	---
Ageusia	---	---	---	1 (16.7%)	---	---	---	---
Arthropod bite	---	1 (16.7%)	---	---	---	---	---	---
Catheter site dryness	1 (7.1%)	---	---	---	---	---	---	---
Catheter site pain	1 (7.1%)	---	---	---	---	---	---	---
Catheter site rash	---	---	---	---	---	1 (16.7%)	---	---
Chromaturia	---	---	---	---	---	---	---	1 (16.7%)
Dizziness postural	---	---	---	1 (16.7%)	---	---	---	---
Epistaxis	---	---	---	---	---	1 (16.7%)	---	---
Gastrointestinal sounds abnormal	---	---	---	1 (16.7%)	---	---	---	---
Hot flush	1 (7.1%)	---	---	---	---	---	---	---
Hypersomnia	1 (7.1%)	---	---	---	---	---	---	---
Hypoesthesia	1 (7.1%)	---	---	---	---	---	---	---
Influenza like illness	---	---	---	1 (16.7%)	---	---	---	---
Insomnia	---	---	---	---	---	---	1 (16.7%)	---
Medical device site reaction	---	---	---	---	---	---	---	1 (16.7%)
Nausea	1 (7.1%)	---	---	---	---	---	---	---
Ocular hyperaemia	1 (7.1%)	---	---	---	---	---	---	---
Oropharyngeal pain	---	---	---	1 (16.7%)	---	---	---	---

With the exception of one subject with Grade 2 TEAEs (pain in extremity, oropharyngeal pain and influenza-like illness) after 200 mg BID, all TEAEs were Grade 1 in severity. The majority was not considered by the investigator to be treatment-related. While 16.7% of subjects who received EIDD-2801 BID and 21.4% who received placebo reported at least 1 treatment-related TEAE, these were all Grade 1 in severity.

Because of the thrombocytopenia observed in animal studies, effects on haematological parameters received special attention. There were no definitive or consistent indications of bone marrow suppression in any cohort and none of the decreases in platelets was clinically significant. One subject who received 600 mg in Part 1 had a decrease in platelets to $<150 \times 10^9/L$ on Days -1 and 9 ($188 \times 10^9/L$, $150 \times 10^9/L$ and $147 \times 10^9/L$ at screening, Day -1 and 9, respectively) but platelets were $178 \times 10^9/L$ by the end of study visit. One subject who received 300 mg BID had decreases in platelets from 171×10^9 at screening to $130 \times 10^9/L$ by Day 9. Platelets increased to $144 \times 10^9/L$ by the EOS visit.

There were no trends in mean or individual subject 12-lead ECG parameters and no clinically significant findings. A few out-of-range parameters were noted, including:

- A maximum increase from baseline in QTcF of 41 msec at the EOS visit, 22 days after a 1600 mg dose. This subject had QTcF intervals of 410, 366, 377, and 407 msec at screening, Day 1, Day 4 and EOS, respectively.
- A maximum QTcF of 453 msec at the EOS visit, 14 days after 200 mg in the fed state. This subject had QTcF intervals of 441 msec at screening; 449 and 445 msec on Days 1 and 4, respectively, in Period 1 (fasted); and 445 and 436 msec on Days 1 and 4, respectively, in Period 2 (fed).
- A maximum QTcF of 451 msec at 2 h after 50 mg on Day 1. This subject had QTcF intervals of 436 msec at screening; 441 and 451 msec at pre-dose and 2 h, respectively, on Day 1; 433 and 441 msec at pre-dose and 2 h, respectively, on Day 6; 450 msec on Day 9 (72 h); and 425 msec at the EOS visit.

MK4482-006

The table summarises the safety profile.

Table 14 Overall Summary of Treatment Emergent Adverse Events (Full Safety Population)

Category	Molnupiravir 200 mg			Molnupiravir 400 mg			Molnupiravir 800 mg			All Molnupiravir			Placebo		
	(N=23)			(N=62)			(N=55)			(N=140)			(N=62)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Any Adverse Event	11	(47.8)	16	20	(32.3)	42	11	(20.0)	21	42	(30.0)	79	18	(29.0)	31
Any Adverse Event Related to Study Drug	4	(17.4)	4	13	(21.0)	21	1	(1.8)	4	18	(12.9)	29	8	(12.9)	10
Any Adverse Event Grade 2 or Higher	5	(21.7)	6	7	(11.3)	9	6	(10.9)	8	18	(12.9)	23	9	(14.5)	12
Any Adverse Event Grade 3 or Higher	1	(4.3)	1	2	(3.2)	2	4	(7.3)	4	7	(5.0)	7	5	(8.1)	5
Any Adverse Event Grade 3 or Higher Related to Study Drug	0			0			0			0			0		
Any Adverse Event Leading to Discontinuation from Study Drug	0			1	(1.6)	1	1	(1.8)	1	2	(1.4)	2	1	(1.6)	1
Any Related Adverse Event Leading to Discontinuation from Study Drug	0			0			0			0			0		
Any Serious Adverse Event	0			2	(3.2)	2	1	(1.8)	1	3	(2.1)	3	1	(1.6)	1
Any Serious Adverse Event Related to Study Drug	0			0			0			0			0		
Any Adverse Event Leading to Death	0			0			0			0			0		

Abbreviations: E = number of events; n = number of participants with an event; N = number of participants.

The only AE reported in more than 5% of participants in any group was insomnia (6.5% placebo and 2.9% combined molnupiravir group). AEs reported >3% in any group were headache (4.3% combined molnupiravir group and 4.8% placebo), ALT increased (2.9% and 3.2%) and abdominal pain (0.7% and 3.2%). Nine subjects had an AE with onset from Day 14 onwards but none of these occurred in the 800 mg BID group.

There were 12 severe AEs reported as shown in the table. None was considered treatment-related.

Table 17 Brief Listing of Severe Treatment-Emergent Adverse Events by Treatment Group (Safety Population)

Molnupiravir 200-mg	Molnupiravir 400-mg	Molnupiravir 800-mg	Placebo
N=23	N=62	N=55	N=62
n=1 (4.3%)	n=2 (3.2%)	n=4 (7.3%)	n = 5 (8.1%)
Creatinine renal clearance decreased	Cerebrovascular accident Oxygen saturation decreased	Headache Acute respiratory failure Supraventricular tachycardia Anaemia	Blood glucose decreased Blood pressure increased Migraine Hypoxia Musculoskeletal chest pain

The majority of AEs was not considered related to treatment. There was no relationship between related AE rates and molnupiravir dose and rates were mostly similar between the combined molnupiravir and placebo groups. None of the treatment-related AEs was graded as severe and none was serious.

Table 15 Brief Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Drug by Treatment Group (Safety Population)

	Molnupiravir 200 mg	Molnupiravir 400 mg	Molnupiravir 800 mg	All Molnupiravir	Placebo
System Organ Class	(N=23)	(N=62)	(N=55)	(N=140)	(N=62)
Preferred Term	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E
Subjects with at Least 1 Treatment-Related Adverse Event	4 (17.4) 4	13 (21.0) 21	1 (1.8) 4	18 (12.9) 29	8 (12.9) 10
Gastrointestinal disorders	1 (4.3) 1	5 (8.1) 5	0	6 (4.3) 6	2 (3.2) 3
Nausea	1 (4.3) 1	2 (3.2) 2	0	3 (2.1) 3	1 (1.6) 1
Abdominal pain upper	0	1 (1.6) 1	0	1 (0.7) 1	1 (1.6) 1
Gastroesophageal reflux disease	0	1 (1.6) 1	0	1 (0.7) 1	0
Oral mucosal exfoliation	0	1 (1.6) 1	0	1 (0.7) 1	0
Abdominal pain	0	0	0	0	1 (1.6) 1
Investigations	0	4 (6.5) 7	1 (1.8) 3	5 (3.6) 10	2 (3.2) 3
Alanine aminotransferase increased	0	2 (3.2) 2	1 (1.8) 1	3 (2.1) 3	2 (3.2) 2
Blood creatinine increased	0	3 (4.8) 3	0	3 (2.1) 3	0
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (1.6) 1	1 (1.8) 1	2 (1.4) 2	1 (1.6) 1
Blood alkaline phosphatase increased	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.7) 1	0
Haemoglobin decreased	0	1 (1.6) 1	0	1 (0.7) 1	0
Nervous system disorders	1 (4.3) 1	2 (3.2) 3	0	3 (2.1) 4	0
Headache	0	2 (3.2) 3	0	2 (1.4) 3	0
Dizziness	1 (4.3) 1	0	0	1 (0.7) 1	0
Psychiatric disorders	2 (8.7) 2	1 (1.6) 1	0	3 (2.1) 3	3 (4.8) 3
Insomnia	2 (8.7) 2	1 (1.6) 1	0	3 (2.1) 3	3 (4.8) 3
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	2 (3.2) 2	1 (1.8) 1	3 (2.1) 3	1 (1.6) 1
Pruritus	0	1 (1.6) 1	0	1 (0.7) 1	1 (1.6) 1
Rash	0	0	1 (1.8) 1	1 (0.7) 1	0
Skin burning sensation	0	1 (1.6) 1	0	1 (0.7) 1	0
Cardiac disorders	0	1 (1.6) 1	0	1 (0.7) 1	0
Cardiac flutter	0	1 (1.6) 1	0	1 (0.7) 1	0
General disorders and administration site conditions	0	1 (1.6) 1	0	1 (0.7) 1	0
Chest discomfort	0	1 (1.6) 1	0	1 (0.7) 1	0
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (1.6) 1	0	1 (0.7) 1	0
Hyponatraemia	0	1 (1.6) 1	0	1 (0.7) 1	0

Overall, 13 participants reported 23 TEAEs related to an abnormal clinical laboratory value (6 placebo, 3 200 mg, 8 400 mg and 6 800 mg). There were no dose- or treatment-related trends in the incidence or types of laboratory TEAEs. No participant in a molnupiravir group had a platelet value <120,000/ μ L at any time after baseline. See also section 4.5.

MK4482-002 Part 1

The observed safety profile is summarised in the table.

Adverse Event Summary
During Treatment and 14-Day Follow-Up Period
All Participants as Treated Population
MK-4482-002 1A2

	MK-4482 200 mg		MK-4482 400 mg		MK-4482 800 mg		MK-4482 Combined		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	74		77		74		225		74		299	
with one or more adverse events	25	(33.8)	19	(24.7)	29	(39.2)	73	(32.4)	28	(37.8)	101	(33.8)
with no adverse event	49	(66.2)	58	(75.3)	45	(60.8)	152	(67.6)	46	(62.2)	198	(66.2)
with drug-related* adverse events	4	(5.4)	6	(7.8)	4	(5.4)	14	(6.2)	5	(6.8)	19	(6.4)
with serious adverse events	1	(1.4)	3	(3.9)	4	(5.4)	8	(3.6)	4	(5.4)	12	(4.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
discontinued drug due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.1)	3	(1.3)	1	(1.4)	4	(1.3)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
discontinued drug due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

* Determined by the investigator to be related to the drug.

The incidence and type of AEs were comparable across the intervention groups. The most frequently reported ($\geq 5\%$ in any group) AEs during the treatment period through the 14-day follow-up were COVID-19 pneumonia (5.4%) in the 800 mg group and diarrhoea (5.4%) and COVID-19 (6.8%) in the placebo group. There were no clear trends in AEs by molnupiravir dose. The table below summarises AEs considered by investigators to be treatment-related.

Participants With Drug-Related Adverse Events During Treatment and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence $> 0\%$ in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated Population
MK-4482-002 1A2

	MK-4482 200 mg		MK-4482 400 mg		MK-4482 800 mg		MK-4482 Combined		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	74		77		74		225		74		299	
with one or more drug-related adverse events	4	(5.4)	6	(7.8)	4	(5.4)	14	(6.2)	5	(6.8)	19	(6.4)
with no drug-related adverse events	70	(94.6)	71	(92.2)	70	(94.6)	211	(93.8)	69	(93.2)	280	(93.6)
Blood and lymphatic system disorders	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Leukocytosis	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Lymphopenia	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Neutrophilia	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cardiac disorders	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tachycardia	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gastrointestinal disorders	3	(4.1)	2	(2.6)	3	(4.1)	8	(3.6)	4	(5.4)	12	(4.0)
Abdominal pain	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Abdominal pain upper	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
Diarrhoea	2	(2.7)	2	(2.6)	1	(1.4)	5	(2.2)	2	(2.7)	7	(2.3)
Epigastric discomfort	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gastrointestinal disorders	3	(4.1)	2	(2.6)	3	(4.1)	8	(3.6)	4	(5.4)	12	(4.0)
Nausea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
General disorders and administration site conditions	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Investigations	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Alanine aminotransferase increased	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Back pain	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Nervous system disorders	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Headache	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Renal and urinary disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Renal and urinary disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Pollakiuria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
Adverse event terms are from MedDRA Version 23.1.

The most commonly (>2%) reported drug-related AE was diarrhoea, reported by 5 (2.2%) in the combined molnupiravir groups (none led to discontinuation) and 2 (2.7%) in the placebo group (one of which led to discontinuation). All drug-related AEs were Grade 1 or Grade 2. There were no AEs that met the criteria for an event of clinical interest (ECI), which included liver transaminase increases suggestive of liver injury, platelets <50,000/ μ L and amylase or lipase >3xULN.

MK4482-002 Part 2

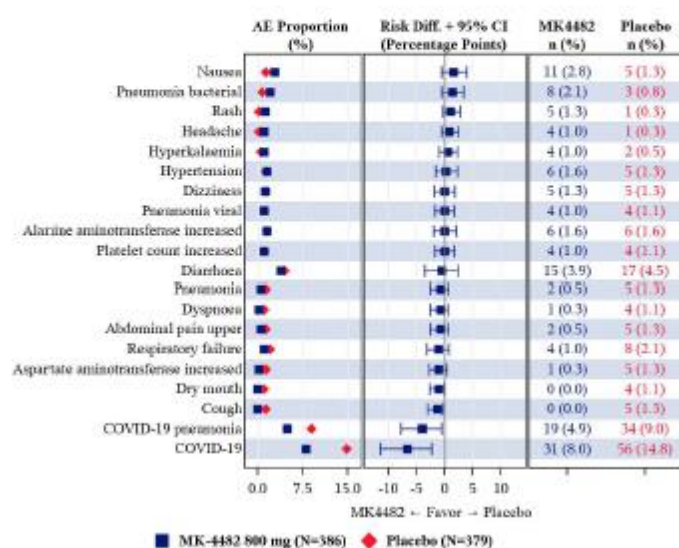
The table summarises the safety profile as reported at the time of the cut-off date applied to IA4.

Analysis of Adverse Event Summary During Treatment and 14-Day Follow-Up Period All Participants as Treated Population MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK-4482 800 mg		Placebo		Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI) ^a
	n	(%)	n	(%)	
Participants in population	386		379		
with one or more adverse events	135	(35.0)	150	(39.6)	-4.6 (-11.4, 2.3)
with no adverse event	251	(65.0)	229	(60.4)	4.6 (-2.3, 11.4)
with drug-related ^b adverse events	48	(12.4)	42	(11.1)	1.4 (-3.3, 6.0)
with serious adverse events	28	(7.3)	53	(14.0)	-6.7 (-11.2, -2.4)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-1.0, 1.0)
who died	0	(0.0)	10	(2.6)	-2.6 (-4.8, -1.4)
discontinued drug due to an adverse event	5	(1.3)	13	(3.4)	-2.1 (-4.6, 0.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	3	(0.8)	3	(0.8)	-0.0 (-1.6, 1.6)
discontinued drug due to a serious adverse event	1	(0.3)	9	(2.4)	-2.1 (-4.2, -0.6)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-1.0, 1.0)

^a Based on Miettinen & Numminen method.
^b Determined by the investigator to be related to the drug.
 Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

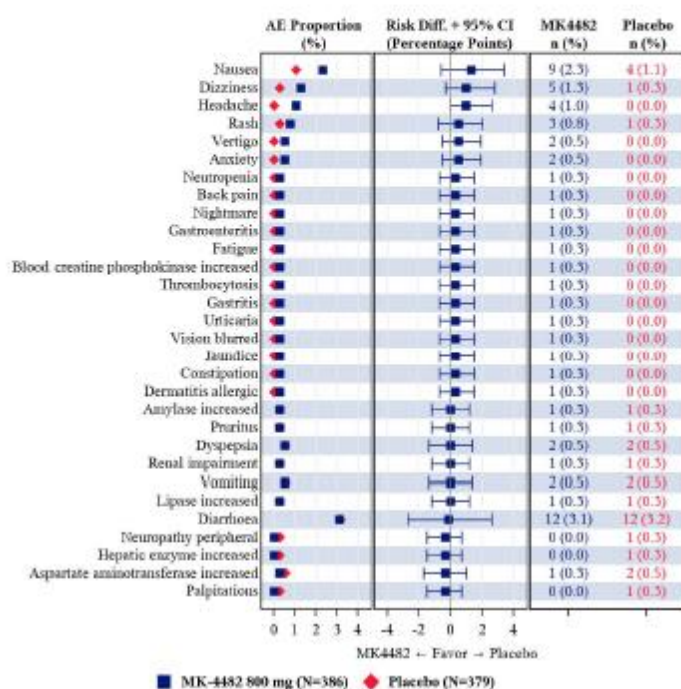
Rainfall Plot of Participants with Adverse Events During Treatment and 14-Day Follow-Up Period (Incidence $\geq$ 4 Participants in One or More Treatment Groups) All Participants as Treated Population MK-4482-002 Combined IA3/IA4



The most frequently reported AEs ($\geq 5\%$ in either group) were COVID-19 (molnupiravir 8.0%, placebo 14.8%) and COVID-19 pneumonia (4.9%, 9.0%). The percentages with at least 1 AE were generally comparable in the age subgroups of ≥ 65 years and < 65 years. The majority was Grade 1 or Grade 2, with Grade 3 AEs reported in 6.7% and 7.4% and Grade 4 AEs in 1.0% and 5.3%, respectively.

The percentages with drug-related AEs were comparable (12.4% vs. 11.1%).

Rainfall Plot of Participants with Drug-related Adverse Events During Treatment and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence $> 0\%$ in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4



The most frequently reported drug-related AEs ($\geq 2\%$) were diarrhoea (3.1%) and nausea (2.3%) in the molnupiravir group and diarrhoea (3.2%) in the placebo group. Most drug-related AEs were Grade 1 or Grade 2, with Grade 3 AEs in 0.3% per group.

Participants With Drug-Related Adverse Events During Treatment and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence $> 0\%$ in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK-4482 800 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	386		379		765	
with one or more drug-related adverse events	48	(12.4)	42	(11.1)	90	(11.8)
with no drug-related adverse events	338	(87.6)	337	(88.9)	675	(88.2)
Blood and lymphatic system disorders	2	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.4)
Leukopenia	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Neutropenia	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Thrombocytosis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Cardiac disorders	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Palpitations	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Ear and labyrinth disorders	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Vertigo	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Eye disorders	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Vision blurred	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Gastrointestinal disorders	26	(6.7)	22	(5.8)	48	(6.3)

	MK-4482 800 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	26	(6.7)	22	(5.8)	48	(6.3)
Abdominal pain	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Abdominal pain upper	2	(0.5)	4	(1.1)	6	(0.8)
Constipation	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Diarrhoea	12	(3.1)	12	(3.2)	24	(3.1)
Dry mouth	0	(0.0)	3	(0.8)	3	(0.4)
Dyspepsia	2	(0.5)	2	(0.5)	4	(0.5)
Gastritis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Nausea	9	(2.3)	4	(1.1)	13	(1.7)
Vomiting	2	(0.5)	2	(0.5)	4	(0.5)
General disorders and administration site conditions	1	(0.3)	2	(0.5)	3	(0.4)
Chest discomfort	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Fatigue	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Pyrexia	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Hepatobiliary disorders	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Jaundice	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Infections and infestations	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Gastroenteritis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Investigations	6	(1.6)	10	(2.6)	16	(2.1)
Alanine aminotransferase increased	3	(0.8)	4	(1.1)	7	(0.9)
Amylase increased	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
Aspartate aminotransferase increased	1	(0.3)	2	(0.5)	3	(0.4)
Blood creatine phosphokinase increased	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Blood lactate dehydrogenase increased	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Hepatic enzyme increased	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Lipase increased	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
Liver function test abnormal	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Platelet count decreased	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Transaminases increased	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Metabolism and nutrition disorders	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Diabetes mellitus	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.3)	2	(0.5)	3	(0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.3)	2	(0.5)	3	(0.4)
Back pain	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Myalgia	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Myositis	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Nervous system disorders	9	(2.3)	2	(0.5)	11	(1.4)
Dizziness	5	(1.3)	1	(0.3)	6	(0.8)
Headache	4	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.5)
Neuropathy peripheral	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Psychiatric disorders	4	(1.0)	3	(0.8)	7	(0.9)
Anxiety	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Insomnia	1	(0.3)	3	(0.8)	4	(0.5)
Nightmare	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Renal and urinary disorders	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
Renal impairment	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6	(1.6)	3	(0.8)	9	(1.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6	(1.6)	3	(0.8)	9	(1.2)
Angioedema	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Dermatitis allergic	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Pruritus	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
Rash	3	(0.8)	1	(0.3)	4	(0.5)
Urticaria	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
Adverse event terms are from MedDRA Version 24.0.

	MK-4482 800 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	386		379		765	
with one or more drug-related adverse events	48	(12.4)	42	(11.1)	90	(11.8)
Grade 1	34	(8.8)	31	(8.2)	65	(8.5)
Grade 2	13	(3.4)	10	(2.6)	23	(3.0)
Grade 3	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
with no drug-related adverse events	338	(87.6)	337	(88.9)	675	(88.2)

MK4482-001 Part 1

The table summarises the safety profile observed over 29 days in this study in hospitalised subjects.

Adverse Event Summary
During Treatment and 14-Day Follow-Up Period
All Participants as Treated Population
MK-4482-001 IA2

	MK-4482 200 mg	MK-4482 400 mg	MK-4482 800 mg	MK-4482 Combined	Placebo	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Participants in population	73	73	72	218	75	293
with one or more adverse events	40 (54.8)	36 (49.3)	45 (62.5)	121 (55.5)	46 (61.3)	167 (57.0)
with no adverse event	33 (45.2)	37 (50.7)	27 (37.5)	97 (44.5)	29 (38.7)	126 (43.0)
with drug-related ^a adverse events	8 (11.0)	6 (8.2)	10 (13.9)	24 (11.0)	16 (21.3)	40 (13.7)
with serious adverse events	11 (15.1)	9 (12.3)	13 (18.1)	33 (15.1)	12 (16.0)	45 (15.4)
with serious drug-related adverse events	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
who died	6 (8.2)	4 (5.5)	4 (5.6)	14 (6.4)	2 (2.7)	16 (5.5)
discontinued drug due to an adverse event	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

^a Determined by the investigator to be related to the drug.

The most frequently reported AEs (>5%) in the molnupiravir groups were COVID-19, AST/ALT elevation, constipation, bacterial pneumonia, hyperglycaemia and respiratory failure. The most frequently reported AEs (>5%) in the placebo group were constipation, COVID-19, COVID-19 pneumonia, ALT increased and respiratory failure.

AEs considered treatment-related by investigators were reported less often with molnupiravir (8.2% to 13.9%) compared with placebo (21.3%). The most common (>2%) treatment-related AE in the combined molnupiravir groups was ALT increased (2.3%) but this was also reported for 4% in the placebo group. Urticaria considered treatment-related was reported for 4 subjects who received molnupiravir and no placebo subjects. Treatment was not discontinued due to these AEs.

Two participants had laboratory values that met the predefined criteria for an ECI. One received molnupiravir 800 mg BID and had post-baseline elevated AST or ALT $\geq 3 \times$ ULN and elevated total bilirubin $\geq 2 \times$ ULN and alkaline phosphatase $< 2 \times$ ULN (thus satisfying the criteria for potential DILI) on Day 14. These criteria were no longer satisfied on Day 15 when alkaline phosphatase became $> 2 \times$ ULN, secondary to fatal septic shock and cholestasis; thus, the event was not considered DILI. The other received placebo and had platelets $< 50,000 \mu\text{L}$ on Day 10 with fatal septic shock due to bacterial pneumonia on Day 11.

Serious adverse events and deaths

MK4482-006

One participant in the placebo group died 31 days after discontinuation from the study after a SAE of hypoxia.

Four subjects had SAEs, of which 3 received molnupiravir as summarised in the table below. The SAE in the placebo patient resulted in death 31 days after discontinuation from the study. Two SAEs in participants randomised to 400 mg and 800 mg resulted in discontinuation from the study. None of the four SAEs was considered treatment-related.

Table 16 Brief Tabular Summary of Serious Adverse Events

ID	Event Preferred Term	Treatment	No. of Doses Taken	Baseline Antibody Status ^a	Baseline Viral Load (Log ₁₀ copies/mL)	TSSO to First Dose (Days)	Risk factors for Severe COVID-19 Disease	Seriousness Criteria	Severity	Causality	Outcome
DU-002	Oxygen saturation decreased	MOL 400 mg	8	Negative	8.71	5.0	No. of risk factors = 2 BMI ≥30 Diabetes	Hospitalization	Severe	Not related	Recovered
FO-002	Acute respiratory failure	MOL 800 mg	2	Positive	7.14	4.6	No. of risk factors = 3 BMI ≥35 Diabetes Age ≥55 and hypertension	Hospitalization	Severe	Not related	Recovered
FO-018	Hypoxia	Placebo	2	Negative	7.64	4.5	No. of risk factors = 3 BMI ≥30 Age ≥65 History of smoking	Hospitalization, death	Severe	Not related	Died after discontinuation from the study
VA-021	Cerebrovascular accident	MOL 400 mg	9	Negative	4.87	4.8	No. of risk factors = 2 Diabetes Age ≥55 and hypertension	Hospitalization	Severe	Not related	Recovered

MK4482-002 Part 1

There was one death in a placebo subject at Day 36 due to COVID-19 pneumonia and mesenteric thrombosis.

SAEs were reported by 4% of subjects, with COVID-19 pneumonia in 2.7% combined molnupiravir subjects and 2.7% placebo subjects. No SAE was considered treatment-related.

Participants With Serious Adverse Events During Treatment and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated Population
MK-4482-002 1A2

	MK-4482 200 mg		MK-4482 400 mg		MK-4482 800 mg		MK-4482 Combined		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	74		77		74		225		74		299	
with one or more serious adverse events	1	(1.4)	3	(3.9)	4	(5.4)	8	(3.6)	4	(5.4)	12	(4.0)
with no serious adverse events	73	(98.6)	74	(96.1)	70	(94.6)	217	(96.4)	70	(94.6)	287	(96.0)
Infections and infestations	1	(1.4)	2	(2.6)	4	(5.4)	7	(3.1)	2	(2.7)	9	(3.0)
COVID-19	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
COVID-19 pneumonia	1	(1.4)	2	(2.6)	3	(4.1)	6	(2.7)	2	(2.7)	8	(2.7)
Pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Metabolism and nutrition disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Diabetic metabolic decompensation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pulmonary embolism	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Vascular disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)

MK4482-002 Part 2

AEs leading to death were reported for 0 (0.0%) participants in the molnupiravir group and 10 (2.6%) in the placebo group.

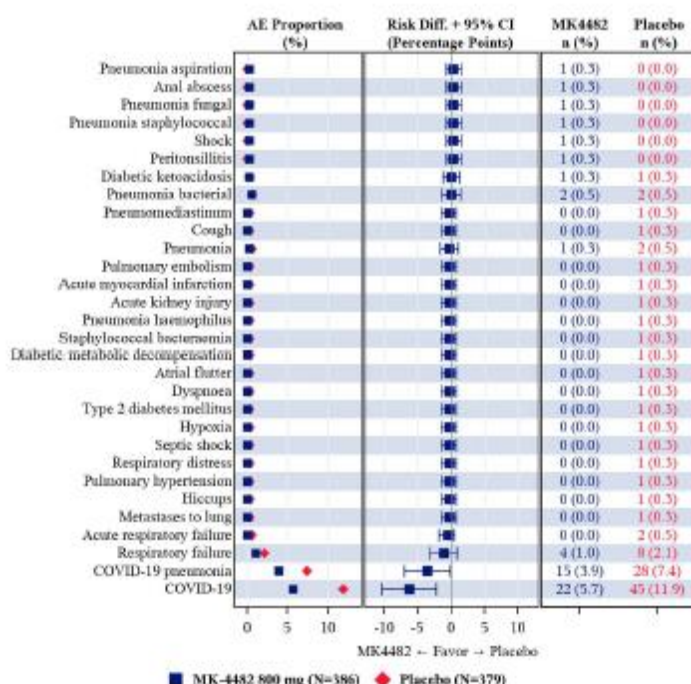
Participants With Adverse Events Resulting in Death During Treatment and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK-4482 800 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	386		379		765	
with one or more adverse events resulting in death	0	(0.0)	10	(2.6)	10	(1.3)
with no adverse events resulting in death	386	(100.0)	369	(97.4)	755	(98.7)
Infections and infestations	0	(0.0)	8	(2.1)	8	(1.0)
COVID-19	0	(0.0)	7	(1.8)	7	(0.9)
COVID-19 pneumonia	0	(0.0)	3	(0.8)	3	(0.4)
Septic shock	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Staphylococcal bacteraemia	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Metastases to lung	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0)	3	(0.8)	3	(0.4)
Acute respiratory failure	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0)	3	(0.8)	3	(0.4)
Respiratory failure	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.3)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.
Adverse event terms are from MedDRA Version 24.0.

The percentage with SAEs was 7.3% in the molnupiravir group (7.3%) compared with 14% in the placebo group.

Rainfall Plot of Participants with Serious Adverse Events During Treatment and 14-Day Follow-Up Period
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4



No SAEs were considered drug-related by the investigators. One SAE of pulmonary embolism (molnupiravir group; unrelated) was reported after database lock so it is not included in the safety summary tables. The most frequently reported SAEs ($\geq 5\%$ in either group) were COVID-19 in (5.7% vs. 11.9%) and COVID-19 pneumonia (3.9% vs. 7.4%) and discontinuations due to AEs occurred in 0.3% vs. 2.4%.

MK4484-001 Part 1

The number with AEs resulting in a fatal outcome differs from the number of deaths in the efficacy analyses because the safety analysis counted AEs that led to death with onset during treatment and the 14-day follow up period regardless of the timing of the death. There were 16 participants who had AEs resulting in death (6 in the 200 mg group, 4 400 mg, 4 800 mg and 2 placebo). Most deaths occurred in participants who had severe COVID-19 at baseline (12/16), were >60 years of age (13/16), had underlying comorbidities (14/16) and/or had duration of COVID-19 symptoms >5 days before randomisation (12/16). None of the deaths was considered treatment-related by investigators.

The proportions with SAEs were comparable across groups. COVID-19 (7.5%) and respiratory failure (4.4%) were the most frequently reported SAEs. One participant in the 200 mg had an SAE of Grade 3 urticaria considered to be treatment-related. The subject withdrew consent after the first dose of molnupiravir and the urticaria had onset the following day. It lasted for 2 days and was reported as resolved. One participant in the 400 mg group discontinued treatment due to an SAE of respiratory failure, which resolved after 2 months.

Laboratory findings

MK4482-006

Mean change from Baseline values for platelet count showed increases for all groups at all post-baseline time points.

There were no important treatment- or dose-related trends in mean clinical chemistry data over time during the study. Mean ALT decreased from baseline to Day 28 in all groups and AST was lower at many post-baseline time points and on Day 28 was lower in all groups. Mean creatinine clearance was slightly lower post-baseline in the placebo group and slightly higher in the molnupiravir 800 mg group. Few participants experienced treatment-emergent laboratory abnormalities. No participant met the criteria for Hy's law.

One participant in the 400 mg group had a treatment-emergent Grade 3 ALT value by Day 5 and a Grade 2 AST value on Days 3 and 5. He had no relevant medical history or concomitant medications during the study. His baseline viral load was 31,595 copies/mL and he had antibodies to SARS-CoV-2 at that time. By Day 7, no SARS-CoV-2 RNA was detectable. He took all 10 doses of study drug and completed the study. The Grade 3 ALT value was not reported as an AE.

MK4482-002 Part 1

The proportions with laboratory values that met predefined limits of change (worsening Grade 3 or 4) were comparable between intervention groups. There was no evidence of haematologic, pancreatic, or hepatic toxicity as a function of either dose or treatment. No subject had a change in platelets that met the criteria.

Analysis of Participants With Laboratory Findings that Met Predetermined Criteria
Worsening Grade 3 or 4
All Participants as Treated Population
MK-4482-002 IA2

Test Name (Unit)	Criterion	Treatment	N	n/m (%)	Difference in % vs Placebo
					Estimate (95% CI) ^a
Chemistry					
Alanine Aminotransferase (IU/L)	Grade 3: 5.0 - <10.0 x ULN or Grade 4: >=10.0 x ULN	MK-4482 200 mg	74	1/54 (1.9)	0.1
		MK-4482 400 mg	77	1/60 (1.7)	-0.1
		MK-4482 800 mg	74	0/58 (0.0)	-1.7
		Placebo	74	1/58 (1.7)	
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	Grade 3: 5.0 - <10.0 x ULN or Grade 4: >=10.0 x ULN	MK-4482 200 mg	74	1/66 (1.5)	-0.0
		MK-4482 400 mg	77	0/68 (0.0)	-1.6
		MK-4482 800 mg	74	0/64 (0.0)	-1.6
		Placebo	74	1/64 (1.6)	
Creatinine (mg/dL)	Grade 3: >1.8 - <3.5 x ULN or Increase to 1.5 to <2.0 x above baseline	MK-4482 200 mg	74	2/64 (3.1)	3.1
		MK-4482 400 mg	77	1/65 (1.5)	1.5
		MK-4482 800 mg	74	1/65 (1.5)	1.5
		Placebo	74	0/66 (0.0)	
GFR from Creatinine Adjusted for BSA (mL/min/1.73m2)	Grade 3: 30 - <60 or 30% - <50% decrease from participant's baseline or Grade 4: <30 or >=50% decrease from participant's baseline	MK-4482 200 mg	74	8/64 (12.5)	4.9 (-5.9, 16.3)
		MK-4482 400 mg	77	4/65 (6.2)	-1.4 (-11.3, 8.3)
		MK-4482 800 mg	74	4/65 (6.2)	-1.4 (-11.3, 8.3)
		Placebo	74	5/66 (7.6)	

MK4482-002 Part 2

No molnupiravir subject had laboratory values that met the predefined ECI criteria for potential DILI, for platelet count of <50,000 cells/μL or had a >50% drop in platelets. Percentages with any Grade 1 laboratory findings were 1.9% for molnupiravir and 3.4% for placebo with Grade 2 in 0.6% and 0.9%. Grade 1 absolute neutrophil counts occurred in 1.2% and 3.2% and Grade 2 in 1.2% and 0.4% with no Grade 3 or 4 results. Grade 3 or Grade 4 ALT increases occurred in 1.6% and 2.5% and abnormal lipase (>3× ULN) occurred in 0.0% and 1.7%, respectively.

Participants With Laboratory Findings That Met Predetermined Criteria
All Participants as Treated Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

Criteria	MK-4482 800 mg		Placebo		Total	
	n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Participants in population	386		379		765	
CHEMISTRY						
Albumin (g/dL)						
Grade 1: 3.0 - <4.1	12/359	(3.3)	15/354	(4.2)	27/713	(3.8)
Grade 2: ≥2.0 - <3.0	7/359	(1.9)	6/354	(1.7)	13/713	(1.8)
Grade 3: <2.0	0/359	(0.0)	0/354	(0.0)	0/713	(0.0)
Alkaline Phosphatase (IU/L)						
Grade 1: 1.25 - <2.5 x ULN	12/356	(3.4)	9/353	(2.5)	21/709	(3.0)
Grade 2: 2.5 - <5.0 x ULN	0/356	(0.0)	1/353	(0.3)	1/709	(0.1)
Grade 3: 5.0 - <10.0 x ULN	0/356	(0.0)	0/353	(0.0)	0/709	(0.0)
Grade 4: ≥10.0 x ULN	0/356	(0.0)	0/353	(0.0)	0/709	(0.0)
Alanine Aminotransferase (IU/L)						
Grade 1: 1.25 - <2.5 x ULN	56/316	(17.7)	58/323	(18.0)	114/639	(17.8)
Grade 2: 2.5 - <5.0 x ULN	9/316	(2.8)	31/323	(9.6)	40/639	(6.3)
Grade 3: 5.0 - <10.0 x ULN	4/316	(1.3)	8/323	(2.5)	12/639	(1.9)
Grade 4: ≥10.0 x ULN	1/316	(0.3)	0/323	(0.0)	1/639	(0.2)
Amylase (IU/L)						
Grade 1: 1.1 - <1.5 x ULN	19/357	(5.3)	31/353	(8.8)	50/710	(7.0)
Grade 2: 1.5 - <3.0 x ULN	6/357	(1.7)	16/353	(4.5)	22/710	(3.1)
Grade 3: 3.0 - <5.0 x ULN	1/357	(0.3)	1/353	(0.3)	2/710	(0.3)
Grade 4: ≥5.0 x ULN	0/357	(0.0)	1/353	(0.3)	1/710	(0.1)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)						
Grade 1: 1.25 - <2.5 x ULN	33/359	(9.2)	55/350	(15.7)	88/709	(12.4)
Grade 2: 2.5 - <5.0 x ULN	6/359	(1.7)	17/350	(4.9)	23/709	(3.2)
Grade 3: 5.0 - <10.0 x ULN	4/359	(1.1)	2/350	(0.6)	6/709	(0.8)
Grade 4: ≥10.0 x ULN	0/359	(0.0)	0/350	(0.0)	0/709	(0.0)
Bicarbonate (mEq/L)						
Grade 1: 16.0 - <18.0	55/302	(18.2)	52/299	(17.4)	107/601	(17.8)
Grade 2: 11.0 - <16.0	2/302	(0.7)	6/299	(2.0)	8/601	(1.3)
Grade 3: 8.0 - <11.0	0/302	(0.0)	0/299	(0.0)	0/601	(0.0)
Grade 4: <8.0	0/302	(0.0)	0/299	(0.0)	0/601	(0.0)
Bilirubin (mg/dL)						
Grade 1: 1.1 - <1.6 x ULN	10/359	(2.8)	9/354	(2.5)	19/713	(2.7)
Grade 2: 1.6 - <2.6 x ULN	2/359	(0.6)	0/354	(0.0)	2/713	(0.3)
Grade 3: 2.6 - <5.0 x ULN	0/359	(0.0)	0/354	(0.0)	0/713	(0.0)
Grade 4: ≥5.0 x ULN	0/359	(0.0)	0/354	(0.0)	0/713	(0.0)
Calcium, High (mg/dL)						
Grade 1: 10.6 - <11.5	2/358	(0.6)	2/354	(0.6)	4/712	(0.6)
Grade 2: 11.5 - <12.5	0/358	(0.0)	0/354	(0.0)	0/712	(0.0)
Grade 3: 12.5 - <13.5	0/358	(0.0)	0/354	(0.0)	0/712	(0.0)
Grade 4: ≥13.5	0/358	(0.0)	0/354	(0.0)	0/712	(0.0)
Calcium, Low (mg/dL)						
Grade 1: 7.8 - <8.4	21/358	(5.9)	33/354	(9.3)	54/712	(7.6)
Grade 2: 7.0 - <7.8	8/358	(2.2)	9/354	(2.5)	17/712	(2.4)
Grade 3: 6.1 - <7.0	4/358	(1.1)	8/354	(2.3)	12/712	(1.7)
Grade 4: <6.1	4/358	(1.1)	3/354	(0.8)	7/712	(1.0)
Creatine Kinase (IU/L)						
Grade 1: 3.0 - <6.0 x ULN	7/354	(2.0)	2/345	(0.6)	9/699	(1.3)
Grade 2: 6.0 - <10.0 x ULN	3/354	(0.8)	4/345	(1.2)	7/699	(1.0)
Grade 3: 10.0 - <20.0 x ULN	1/354	(0.3)	2/345	(0.6)	3/699	(0.4)
Grade 4: ≥20.0 x ULN	0/354	(0.0)	1/345	(0.3)	1/699	(0.1)
Creatinine (mg/dL)						
Grade 1: 1.1 - 1.3 x ULN	1/359	(0.3)	3/356	(0.8)	4/715	(0.6)
Grade 2: >1.3 - 1.8 x ULN or Increase to 1.3 to <1.5 x baseline	23/359	(6.4)	17/356	(4.8)	40/715	(5.6)
Grade 3: >1.8 - <3.5 x ULN or Increase to 1.5 to <2.0 x above baseline	6/359	(1.7)	7/356	(2.0)	13/715	(1.8)
Grade 4: ≥3.5 x ULN or Increase of ≥2.0 x above baseline	1/359	(0.3)	2/356	(0.6)	3/715	(0.4)
GFR from Creatinine Adjusted for BSA (mL/min/1.73m²)						
Grade 2: 60 - <90 or 10% - <30% decrease from participant's baseline	62/295	(21.0)	77/288	(26.7)	139/583	(23.8)
Grade 3: 30 - <60 or 30% - <50% decrease from participant's baseline	16/295	(5.4)	20/288	(6.9)	36/583	(6.2)
Lipase (IU/L)						
Grade 1: 1.1 - <1.5 x ULN	19/357	(5.3)	12/353	(3.4)	31/710	(4.4)
Grade 2: 1.5 - <3.0 x ULN	6/357	(1.7)	19/353	(5.4)	25/710	(3.5)
Grade 3: 3.0 - <5.0 x ULN	0/357	(0.0)	3/353	(0.8)	3/710	(0.4)
Grade 4: ≥5.0 x ULN	0/357	(0.0)	3/353	(0.8)	3/710	(0.4)

MK4482-001 Part 1

While the CSR states that there were no clinically meaningful findings in the laboratory values that met pre-determined criteria, section 4.3 reports the ECI resulting from a subject who received molnupiravir 800 mg BID and had post-baseline elevated AST or ALT $\geq 3 \times$ ULN and elevated total bilirubin $\geq 2 \times$ ULN and alkaline phosphatase $< 2 \times$ ULN (thus satisfying the criteria for potential DILI) on Day 14. These criteria were no longer satisfied on Day 15 when alkaline phosphatase became $> 2 \times$ ULN, secondary to fatal septic shock and cholestasis; thus, the event was not considered DILI.

Discontinuation due to AES

In MK-4482-004, one subject had pruritus and rash with 800 mg BID that was considered treatment-related and discontinued drug on Day 4.

In MK4482-006, three of the four SAEs led to study drug discontinuation and all of these participants also discontinued from the study (see section 3.4) but none was considered treatment-related.

MK4482-002 Part 1

AEs leading to study intervention discontinuation were reported for 4 (1.3%) participants. In the molnupiravir groups, 3/225 discontinued due to an AE (2 due to COVID-19 pneumonia, 1 due to hypoaesthesia and insomnia) but none was considered treatment-related. One placebo subject discontinued due to drug-related diarrhoea.

MK4482-002 Part 2

AEs leading to discontinuation of study drug occurred in 1.3% in the molnupiravir group and 3.4% in the placebo group (see table below). Drug-related AEs leading to discontinuation of study drug were reported for 0.8% in each group.

Participants With Adverse Events Leading to Discontinuation of Treatment
(Incidence $> 0\%$ in One or More Treatment Groups)
All Participants as Treated Population
MK-4482-002 Combined IA3/IA4

	MK-4482 800 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	386		379		765	
with one or more adverse events leading to discontinuation	5	(1.3)	13	(3.4)	18	(2.4)
with no adverse events leading to discontinuation	381	(98.7)	366	(96.6)	747	(97.6)
Eye disorders	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Vision blurred	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Gastrointestinal disorders	2	(0.5)	2	(0.5)	4	(0.5)
Abdominal pain upper	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.3)
Diarrhoea	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.3)
Nausea	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Vomiting	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
General disorders and administration site conditions	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
Chest discomfort	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Fatigue	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Infections and infestations	1	(0.3)	8	(2.1)	9	(1.2)
COVID-19	0	(0.0)	7	(1.8)	7	(0.9)

Infections and infestations	1	(0.3)	8	(2.1)	9	(1.2)
COVID-19 pneumonia	0	(0.0)	3	(0.8)	3	(0.4)
Peritonitis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Tonsillitis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Metabolism and nutrition disorders	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Diabetic metabolic decompensation	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Myalgia	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Nervous system disorders	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Dizziness	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Headache	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
Psychiatric disorders	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Insomnia	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Hiccups	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
Every participant is counted a single time for each applicable row and column. Adverse event terms are from MedDRA Version 24.0.						

MK4482-001 Part 1

One participant in the 400 mg group discontinued treatment due to an SAE of respiratory failure, which resolved after 2 months. This was not considered to be treatment-related.

Demonstrated risks

Of the 1069 subjects, mostly infected with COVID-19, who have been exposed to molnupiravir, 593 have received 800 mg BID for up to 5 days and 587 of this number had COVID-19. The vast majority of these 587 were enrolled into MK4482-002 so they provide safety data for the target population. This total is considered to be appropriate in light of the intended usage of molnupiravir.

For all AEs and for drug-related AEs there was no clear trend to a major effect of molnupiravir dose on the safety profile. For the most part the overall rates and rates for individual PTs have overlapped between molnupiravir and placebo groups. Relatively few AEs have been Grade 3 or 4 and there has been no excess of these in molnupiravir-treated subjects.

There was a subject in MK8842-004 with pruritus and rash who discontinued. Although no SAEs likely to represent hypersensitivity were reported, the applicant has not discussed the overall risk of hypersensitivity reactions to molnupiravir. In MK4482-002 5 (1.3%) in the molnupiravir 800 mg BID group and 1 in the placebo group had a rash, regardless of relatedness.

The applicant did not conduct a TQT study (see the nonclinical report) but did collect ECGs in MK4482-004, which did not suggest any clinically important effect on cardiac conduction.

The applicant has paid close attention to any possible effects of molnupiravir on bone marrow, including any events of thrombocytopenia. Thus far, the clinical data do not point to an issue arising from a 5-day treatment course.

With the exception of MK4482-001 Part 1, in which molnupiravir failed to show a clinical benefit (see discussion on efficacy), there were no deaths in molnupiravir-treated subjects. It should also be noted that in MK4482-001 Part 1 the number of deaths differs from the number in the efficacy analyses because the safety analysis counted AEs that led to death with onset during treatment and the 14-day follow up period regardless of the timing of the death. Thus, 16 subjects had AEs resulting in death (6 in the 200 mg group, 4 in the 400 mg, 4 in the 800 mg group and 2 placebo. Most deaths occurred in participants who had severe COVID-19 at baseline (12/16), were >60 years of age (13/16), had underlying comorbidities (14/16) and/or had duration of COVID-19 symptoms >5 days before randomisation (12/16). None of the deaths was considered treatment-related by investigators.

With small groups and with no dose-related trend, it seems unlikely that molnupiravir contributed to these deaths and the distribution may have arisen by chance.

Rates for SAEs have not been higher with molnupiravir and much of the difference vs. placebo in MK4482-002 was driven by the rate of worsening of COVID-19 in the placebo group.

Translating the safety data into Section 4.8, the Clinical Overview does not describe how the applicant derived the proposed table of ADRs. However, the applicant was requested to explain the content of the table, which is as follows:

Table 1: Tabulated list of adverse reactions

Frequency	Adverse Reaction
<i>Nervous system disorders</i>	
Common	dizziness, headache
<i>Gastrointestinal disorders</i>	
Common	diarrhoea, nausea
Uncommon	vomiting
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	
Uncommon	rash, urticaria

The table is considered to be appropriate.

Uncertainty about risks

Whilst the available data do not point to major concerns for use of 800 mg BID for 5 days, the safety database remains somewhat limited. There is also some concern that molnupiravir may be used off label and for longer durations in individuals who present with more severe COVID-19 despite the fact that MK4482-001 Part 1 showed no clinical benefit based on time to sustained recovery through Day 29.

Conclusions on clinical safety

In light of the nonclinical findings, noting that the target population is confined to adults at this time, it is appropriate that Section 4.6 of the SmPC advises that use of molnupiravir is not recommended during pregnancy or breastfeeding with a 4-day post-treatment window for use of contraception and avoidance of breastfeeding. It does not seem necessary to impose a contraindication to such usage.

The potential concerns regarding effects of molnupiravir on bone marrow do not appear to be clinical concerns when treatment is restricted to 800 mg BID for up to 5 days.

An excess of deaths with molnupiravir vs. placebo was seen only in MK4482-001 Part 1 and there is no evidence of a relationship to dose. With relatively small denominators, the differences in numbers may have arisen by chance. The data from treated outpatients does not show any deaths in the molnupiravir groups.

Overall, there are no Major Objections on grounds of safety.

5. Expert consultation

Not applicable.

6. Overall Conclusion

Quality aspects

The quality data provided support the proposed use of molnupiravir in the draft Conditions for Use.

Non-clinical aspects

The nonclinical data provided support the proposed use of molnupiravir in the draft Conditions for Use. Editorial changes are requested to Section 5.5.

Clinical aspects

The data support use of molnupiravir 800 mg BID to treat persons presenting with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 within 5 days of symptom onset who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progression to severe COVID-19. Thus, the indication statement in the draft Conditions for Use must be amended to reflect the population in which clinical efficacy has been demonstrated. Other editorial changes are required before an opinion under Article 5(3) can be reached.

Conclusion

Considering the data provided by the Company on quality aspects, preclinical aspects and the clinical dataset provided, Lagevrio (molnupiravir) might provide clinical benefit for the treatment of confirmed COVID-19 in adults who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progression to severe COVID-19.

7. Recommendations and next steps

The Rapporteurs propose that a positive opinion can be reached provided that the Conditions for Use document is amended in accordance with the comments made in the appended document.

Most importantly, the applicant's wording of the indication remains unacceptable and it must follow the exact wording required.

Annex 1 Proposed List of Outstanding Issues

There are no outstanding issues except for:

1. The necessity that the indication statement reads exactly as follows: *Lagevrio is indicated for treatment of COVID-19 in adults who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19.*
2. The applicant should comply with other edits to the draft Conditions for Use as shown in the appended document. CHMP should please note that a few of these issues still require discussion and agreement before communication of a final list of amendments to the applicant.

Annex 2 Comments received

Appendix A Detailed assessment of the MAH's responses

Not applicable.

Appendix B Additional data

Not applicable.

Appendix C Additional documents

Not applicable.

ANNEX I
CONDITIONS OF USE, CONDITIONS FOR DISTRIBUTION AND PATIENTS TARGETED
AND CONDITIONS FOR SAFETY MONITORING ADDRESSED TO MEMBER STATES
FOR
UNAUTHORISED PRODUCT
Lagevrio (molnupiravir)
AVAILABLE FOR USE

The changes required AFTER CHMP discussion are shown in track change

The changes made by the applicant overnight **are highlighted in yellow**; these are minor wording changes that are acceptable plus the addition of the information on seropositives, which is also acceptable

There is one further change to the printing ink section as indicated by the EMA, which is also shown in track change

1. MEDICINAL PRODUCT FOR USE

- **Name of the medicinal product for Use:** Lagevrio
- **Active substance(s):** molnupiravir
- **Pharmaceutical form:** Capsule
- **Route of administration:** Oral Use
- **Strength:** 200 mg

2. NAME AND CONTACT DETAILS OF THE COMPANY

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

[Contact details will be added at the National level]

3. TARGET POPULATION

Lagevrio is indicated for the treatment of COVID-19 in adults who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19. See section 6.

4. CONDITIONS FOR DISTRIBUTION

Medicinal product subject to medical prescription.

5. CONDITIONS OF USE

5.1 Posology

▪ Dosing recommendations and treatment duration

The recommended dose of Lagevrio is 800 mg (four 200 mg capsules) taken orally every 12 hours for 5 days.

Lagevrio should be administered as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made and within 5 days of symptom onset.

▪ Specific populations

Paediatric population

The safety and efficacy of Lagevrio in patients below 18 years of age have not yet been established. No data are available.

Elderly

No dose adjustment of Lagevrio is required.

Renal impairment

No dose adjustment of Lagevrio is required. See section 5.3.

Hepatic impairment

No dose adjustment of Lagevrio is required. See section 5.3.

▪ Method of administration

For oral use.

Lagevrio 200 mg capsules can be taken with or without food.

Patients should be advised to swallow the capsules whole and not to open, break, or crush the capsule.

5.2 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients (see section 5.11).

5.3 Special warnings and precautions for use

Renal and hepatic impairment

Patients with severe renal impairment were excluded from clinical trials. There is limited experience of the use of molnupiravir in persons with any degree of hepatic impairment.

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say, essentially 'sodium-free'.

5.4 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No clinical interaction studies have been performed with molnupiravir. No substantial risks for clinically important drug interactions when dosing with molnupiravir 800 mg every 12 hours for 5 days have been identified based on the limited available in-vitro data.

5.5 Pregnancy and lactation

▪ Women of childbearing potential

Women of childbearing potential must use effective contraception for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of Lagevrio.

▪ Pregnancy

There are no data from the use of Lagevrio in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Oral administration of molnupiravir to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in embryofetal lethality and teratogenicity at 7.5 times the human NHC exposures at the recommended human dose (RHD) and reduced foetal growth at ≥ 2.9 times the human N-hydroxycytidine (NHC) exposure at the RHD.

Oral administration of molnupiravir to rabbits during the period of organogenesis resulted in reduced foetal body weights at 18 times the human NHC exposure at the RHD. The safety margin at the NOAEL to human NHC exposure is 0.8 times and 6.5 times at the RHD in rats and rabbits, respectively. Although maternal toxicity was observed in both rats and rabbits at all dose levels in which developmental toxicity occurred, a substance-related effect cannot be excluded.

Lagevrio is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception.

▪ Breast-feeding

It is unknown whether Lagevrio or any of the components of Lagevrio are present in human milk, affect human milk production, or have effects on the breastfed infant. Animal lactation studies with molnupiravir have not been conducted.

Based on the potential for adverse reactions on the breastfeeding infant from Lagevrio, breast-feeding should be interrupted during treatment and for 4 days after the last dose of Lagevrio.

▪ Fertility

No **human** data on the effect of molnupiravir on fertility are available. There were no effects on female or male fertility in rats at approximately 2 and 6 times the human NHC exposure at the RHD respectively.

5.6 Incompatibilities

Not applicable.

5.7 Overdose

There is no human experience of overdosage with Lagevrio. Treatment of overdose with Lagevrio should consist of general supportive measures including the monitoring of the clinical status of the patient. Haemodialysis is not expected to result in effective elimination of NHC.

5.8 Shelf life

18 months

5.9 Storage conditions

This medicinal product does not require any special storage conditions. Store in the original package.

5.10 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

5.11 List of excipients

Capsule content:

Croscarmellose sodium
Hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Purified water

Capsule shell:

Hypromellose
Titanium dioxide
Red iron oxide

Printing ink:

Potassium hydroxide
Shellac
Titanium dioxide

Kommentiert [RR1]: These excipients are not contained in the finished product anymore after manufacturing, and should be deleted in the CfU (see AR)

Gelöscht: Butyl alcohol¶
Dehydrated alcohol¶
Isopropyl alcohol

6. OTHER INFORMATION

▪ Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions reported during treatment with 800 mg every 12 hours for 5 days and during 14 days after the last dose were diarrhoea (3%), nausea (2%), dizziness (1%) and headache (1%) all of which were Grade 1 (mild) or Grade 2 (moderate).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions are listed below by system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$).

Table 1: Tabulated list of adverse reactions

Frequency	Adverse Reaction
<i>Nervous system disorders</i>	
Common	dizziness, headache
<i>Gastrointestinal disorders</i>	
Common	diarrhoea, nausea
Uncommon	vomiting
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	
Uncommon	rash, urticaria

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

Feldfunktion geändert

▪ Summary of relevant pharmacological properties

Mechanism of action

Molnupiravir is a prodrug that is metabolised to the ribonucleoside analogue N - hydroxycytidine (NHC). NHC distributes into cells where it is phosphorylated to form the pharmacologically active ribonucleoside triphosphate (NHC-TP). NHC-TP incorporation into viral RNA by the viral RNA polymerase results in an accumulation of errors in the viral genome leading to inhibition of replication. This mechanism of action is referred to as viral error catastrophe.

Antiviral Activity

NHC was active in cell culture assays against SARS-CoV-2 with 50% effective concentrations (EC_{50}) ranging between 0.67 to 2.66 μM in A-549 cells and 0.32 to 2.03 μM in Vero E6 cells. NHC had similar activity against SARS-CoV-2 variants B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) and B.1.617.2 (Delta) with EC_{50} values of 1.59, 1.77 and 1.32 and 1.68 μM , respectively.

Resistance

Studies to evaluate resistance to NHC with SARS-CoV-2 in cell culture and in clinical studies have not been completed. In-vitro resistance selection studies with other coronaviruses (Murine Hepatitis Virus and MERS-CoV) showed a low likelihood of resistance development to NHC. Following 30 passages in cell culture only a 2-fold decrease in susceptibility was observed and no NHC resistance-associated amino acid substitutions were identified. NHC retained activity *in vitro* against SARS-CoV-2 and recombinant mouse hepatitis virus with polymerase substitutions (e.g. F480L, V557L and E802D) associated with decreased remdesivir sensitivity, indicating a lack of cross-resistance.

Gelöscht: selection of

▪ Summary of relevant Clinical properties

Clinical efficacy and safety

Clinical data are based on an interim analysis of data from 775 randomised subjects in the Phase 3 MOVE-OUT trial. MOVE-OUT was a randomised, double blind and placebo-controlled trial in non-hospitalised adult patients with laboratory-confirmed COVID-19.

Eligible patients had not been vaccinated against SARS-CoV-2 and had symptom onset within 5 days of enrolment. At study entry, patients were not receiving supplemental oxygen and had at least one of the protocol-listed risk factors for progression to severe COVID-19 (60 years of age or older, diabetes, obesity [BMI >30], chronic kidney disease, serious heart conditions, chronic obstructive pulmonary disease or active cancer). Subjects were randomised 1:1 to receive 800 mg of Lagevrio or placebo orally every 12 hours for 5 days.

At baseline the median age was 44 years (range: 18 to 88 years); 14% of patients were 60 years of age or older and 3% were over 75 years of age; 52% were male; 52% were White, 6% Black or African American and 2% Asian; 58% were Hispanic or Latino. Forty-nine percent of subjects received Lagevrio or placebo within 3 days of COVID-19 symptom onset. The most common risk factors were obesity (77%), 60 years of age or older (14%) and diabetes (14%). Overall, baseline demographic and disease characteristics were well balanced between the treatment arms.

Table 2 provides the results of the primary endpoint (the percentage of subjects who were hospitalised or died through Day 29 due to any cause).

Table 2: Interim Efficacy Results in Non-Hospitalised Adults with COVID-19

	Lagevrio (N=385) n (%)	Placebo (N=377) n (%)	Risk difference* (95% CI)	p-value[†]
All-cause hospitalisation or death through Day 29[‡]	28 (7.3%)	53 (14.1%)	-6.8 (-11.3, -2.4)	0.0012
Hospitalisation	28 (7.3%)	52 (13.8%)		
Death	0 (0%)	8 (2.1%)		
Unknown [§]	0 (0%)	1 (0.3%)		
* Risk difference of molnupiravir-placebo based on Miettinen and Nurminen method stratified by time of COVID-19 symptom onset (≤3 days vs. >3 [4-5] days). Relative risk reduction of molnupiravir compared to placebo is 52% (95% CI: 33%, 80%) based on the Cochran-Mantel-Haenszel method stratified by time of COVID-19 symptom onset (≤3 days vs. >3 [4-5] days). [†] 1-sided p-value [‡] Defined as ≥24 hours of acute care in a hospital or an acute care facility (e.g., emergency room). [§] Subjects with unknown status at Day 29 are counted as having an outcome of all-cause hospitalization or death in the efficacy analysis. Note: All subjects who died through Day 29 were hospitalised prior to death.				

Efficacy results were consistent across sub-groups including age (>60 years), at risk medical conditions (e.g., obesity, diabetes) and SARS-CoV-2 variants. In the subgroup of subjects positive for SARS-CoV-2 antibodies at baseline (approximately 18%; reflecting current or prior infection), there was no difference for the primary endpoint between the molnupiravir and placebo groups.

7. CONDITIONS FOR SAFETY MONITORING

This medicine is subject to additional monitoring. This enables new safety information to be identified quickly. Healthcare Professionals are asked to report any suspected adverse reactions. For information on reporting side effects, see section 6.

ANNEX I

BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DEN GEBRAUCH, BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND ZIELPOPULATION UND BEDINGUNGEN FÜR DIE ÜBERWACHUNG DER SICHERHEIT

FÜR

NICHT ZUGELASSENES PRODUKT Lagevrio (Molnupiravir)

VERFÜGBAR ZUR ANWENDUNG

Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise

Dieses Arzneimittel ist noch nicht vollständig geprüft und noch nicht durch die Europäische Arzneimittel-Agentur oder die zuständige deutsche Bundesoberbehörde zugelassen. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 6.

1. ARZNEIMITTEL ZUR ANWENDUNG

- **Name des Arzneimittels zur Anwendung:** Lagevrio
- **Wirkstoff(e):** Molnupiravir
- **Darreichungsform:** Kapsel
- **Art der Anwendung:** Zum Einnehmen
- **Stärke:** 200 mg

2. NAME UND ADRESSE DER FIRMA

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

Kontakt in Deutschland:
MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München
Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

3. ZIELPOPULATION

Lagevrio wird angewendet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Siehe Abschnitt 6.

4. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

5. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DEN GEBRAUCH

5.1 Dosierung

- **Dosierungsempfehlung und Dauer der Behandlung**

Die empfohlene Dosis von Lagevrio beträgt 800 mg (vier 200 mg-Kapseln) oral alle 12 Stunden über 5 Tage.

Lagevrio sollte sobald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn angewendet werden.

Für den Therapiebeginn mit Lagevrio sollte der Nachweis eines positiven SARS-CoV-2- PCR-Tests oder Antigenschnelltests, welcher durch geschultes Personal durchgeführt wurde, vorliegen. Ein positives Ergebnis eines Antigenschnelltests sollte sobald wie möglich durch einen PCR Test abgesichert werden.

Versäumte Dosen

Wenn der Patient eine Dosis ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 6 Stunden zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, die Einnahme der Dosis so bald wie möglich nachzuholen und dann die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 6 Stunden oder länger zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge einzunehmen.

Erbrechen bei der Einnahme dieses Arzneimittels

Wenn ein Patient innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Lagevrio erbricht, sollte die gesamte Dosis nochmals eingenommen werden. Wenn ein Patient später als 30 Minuten nach der Einnahme erbricht, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen werden.

- **Spezielle Patientengruppen**

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lagevrio bei Patienten im Alter von unter 18 Jahren sind noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung von Lagevrio erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung von Lagevrio notwendig. Siehe Abschnitt 5.3.

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung von Lagevrio notwendig. Siehe Abschnitt 5.3.

- **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Lagevrio 200 mg Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, die Kapseln im Ganzen zu schlucken und die Kapseln nicht zu öffnen, zu zerbrechen oder zu zerdrücken.

5.2 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 5.11).

Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 5.5).

5.3 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Molnupiravir bei Menschen mit Leberfunktionsstörung jeglichen Grades vor.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

5.4 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Interaktionsstudien mit Molnupiravir durchgeführt. Basierend auf den begrenzten vorliegenden *In-vitro*-Daten wurden bei einer Dosierung von 800 mg Molnupiravir alle 12 Stunden über 5 Tage keine substanziellen Risiken für klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen identifiziert.

5.5 Schwangerschaft und Stillzeit

• Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Lagevrio darf nicht bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Gebärfähige Frauen müssen während der Dauer der Behandlung und für 4 Tage nach der letzten Dosis von Lagevrio eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Da die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva unter Molnupiravir-Behandlung nicht untersucht wurde, sollten Barrieremethoden als zusätzliche Form der Empfängnisverhütung angewendet werden.

Vor Beginn der Behandlung muss bei gebärfähigen Frauen ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen und die Frau muss über die Risiken für das ungeborenen Kind aufgeklärt werden.

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für 3 Monate danach kein Kind zeugen, da ein mögliches mutagenes Risiko auf die Keimzellen nicht untersucht wurde und nicht ausgeschlossen werden kann.

• Schwangerschaft

Lagevrio darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Lagevrio bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Die orale Verabreichung von Molnupiravir an trächtige Ratten während des Zeitraums der Organogenese führte beim 7,5-Fachen der menschlichen NHC-Exposition bei der für den Menschen empfohlenen Dosis (RHD) zu embryofetaler Sterblichkeit und Teratogenität und beim $\geq 2,9$ -Fachen der menschlichen N-Hydroxy-Cytidin(NHC)-Exposition bei der RHD zu reduziertem Wachstum des Fötus. Die orale Verabreichung von Molnupiravir an trächtige Kaninchen während des Zeitraums der

Organogenese führte beim 18-Fachen der menschlichen NHC-Exposition bei RHD zu reduziertem Körpergewicht der Föten. Der Sicherheitsabstand beim NOAEL zur menschlichen NHC Exposition beträgt das 0,8-Fach bzw. 6,5-Fache der RHD bei Ratten bzw. Kaninchen. Auch wenn maternale Toxizität sowohl bei Ratten als auch bei Kaninchen bei allen Dosierungen beobachtet wurde, bei denen Entwicklungstoxizität auftrat, kann ein substanzbezogener Effekt nicht ausgeschlossen werden.

- **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Lagevrio oder einer der Bestandteile von Lagevrio beim Menschen in die Muttermilch übergeht, Auswirkungen auf die Milchproduktion oder einen Einfluss auf den gestillten Säugling hat. Es wurden keine Laktationsstudien mit Molnupiravir bei Tieren durchgeführt.

Wegen der Möglichkeit von unerwünschten Wirkungen von Lagevrio auf den gestillten Säugling sollte das Stillen während der Dauer der Behandlung und für 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis von Lagevrio unterbrochen werden.

- **Fertilität**

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Molnupiravir auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei Ratten wurden keine Auswirkungen auf die weibliche oder männliche Fertilität beim 2- bzw. 6-Fachen der menschlichen NHC-Exposition bei der RHD festgestellt.

5.6 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

5.7 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zu Überdosierungen mit Lagevrio beim Menschen vor. Die Behandlung einer Überdosis mit Lagevrio sollte generelle supportive Maßnahmen, einschließlich die Überwachung des klinischen Zustandes des Patienten, umfassen. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Hämodialyse eine effektive Eliminierung von NHC bewirkt.

5.8 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

5.9 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

5.10 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

5.11 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Croscarmellose Natrium

Hyprolose

Magnesiumstearat

Mikrokristalline Cellulose

Kapselhülle:
Hypromellose
Titandioxid
Eisen(III)-oxid

Drucktinte:
Kaliumhydroxid
Schellack
Titandioxid

6. WEITERE INFORMATIONEN

- Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit 800 mg alle 12 Stunden über 5 Tage und 14 Tage nach der letzten Dosis waren Diarrhö (3 %), Übelkeit (2 %), Schwindel (1 %) und Kopfschmerzen (1 %), alle von Grad 1 (mild) oder Grad 2 (moderat).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Diarrhö, Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Gelegentlich	Ausschlag, Urtikaria

Lagevrio hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es kann Schwindel auftreten, der sich auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken könnte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

- Zusammenfassung relevanter Pharmakologischer Eigenschaften**

Wirkmechanismus

Molnupiravir ist ein Prodrug, das im Körper zum Ribonukleosid-Analogon N-Hydroxy-Cytidin (NHC) metabolisiert wird. NHC verteilt sich in den Zellen und wird dort zum pharmakologisch wirksamen Ribonukleosid-Triphosphat (NHC-TP) phosphoryliert. Der Einbau von NHC-TP in die virale RNA durch die virale RNA-Polymerase führt zu einer Ansammlung von Fehlern im viralen Genom und dadurch zu einer Replikationshemmung. Dieser Mechanismus wird als virale Fehlerkatastrophe (viral error catastrophe) bezeichnet.

Antivirale Aktivität

In Zellkulturversuchen war NHC gegen SARS-CoV-2 aktiv, wobei die Werte für die mittlere effektive Konzentration (EC₅₀) in den Zellkulturen der A-549 Zellen im Bereich zwischen 0,67 und 2,66 µM und in den Zellkulturen der Vero E6 Zellen zwischen 0,32 und 2,03 µM lagen. NHC zeigte eine ähnliche Aktivität gegen die SARS-CoV-2-Varianten B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) und B.1.617.2 (Delta) mit EC₅₀-Werten von 1,59, 1,77, 1,32 bzw. 1,68 µM.

Resistenz

Studien, die Resistenzen gegenüber NHC bei SARS-CoV-2 in der Zellkultur und in klinischen Studien untersuchen, sind noch nicht abgeschlossen. *In-vitro*-Studien zur Selektion von Resistenzen mit anderen Coronaviren (Murines Hepatitis Virus and MERS-CoV) zeigten eine geringe Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Resistenzen gegenüber NHC. Nach 30 Passagen wurde in der Zellkultur eine 2-fache Abnahme der Empfindlichkeit beobachtet und es wurden keine Aminosäure-Substitutionen, die mit NHC-Resistenz assoziiert sind, identifiziert. NHC behielt *in vitro* die Aktivität gegen SARS-CoV-2 und rekombinante Maus-Hepatitis-Viren mit Polymerase-Substitutionen (z. B. F480L, V557L und E802D), die mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir assoziiert sind, was auf fehlende Kreuzresistenz hinweist.

• Zusammenfassung relevanter klinischer Eigenschaften

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinischen Daten basieren auf der Interim-Analyse der Daten von 775 randomisierten Studienteilnehmern der Phase-III-MOVE-OUT-Studie. MOVE-OUT war eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie bei nicht-hospitalisierten erwachsenen Patienten mit laborbestätigter COVID-19-Infektion mit einem erhöhten Risiko eines schweren COVID-19-Krankheitsverlaufs.

Geeignete Patienten waren nicht gegen SARS-CoV-2 geimpft und hatten einen Symptombeginn innerhalb von 5 Tagen vor Studieneinschluss. Bei Studieneinschluss erhielten die Patienten keinen zusätzlichen Sauerstoff und hatten mindestens einen der im Protokoll gelisteten Risikofaktoren, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (Alter von 60 Jahren oder älter, Diabetes, Adipositas [BMI > 30], chronische Nierenerkrankung, schwere Herzerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder aktive Krebserkrankung). Die Studienteilnehmer wurden 1:1 randomisiert und erhielten für 5 Tage alle 12 Stunden oral 800 mg Lagevrio oder Placebo.

Zum Studienbeginn betrug das mediane Alter 44 Jahre (Spanne: 18 bis 88 Jahre); 14 % der Patienten waren 60 Jahre alt oder älter und 3 % waren über 75 Jahre alt; 52 % der Studienteilnehmer waren männlichen Geschlechts; 52 % waren weißer Hautfarbe, 6 % schwarzer Hautfarbe oder Afro-Amerikaner, 2 % waren asiatischer Abstammung; 58 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung. Neunundvierzig Prozent der Studienteilnehmer erhielten Lagevrio oder Placebo innerhalb von 3 Tagen nach Auftreten der COVID-19-Symptome. Die häufigsten Risikofaktoren waren Übergewicht (77 %), 60 Jahre oder älter (14 %) und Diabetes (14 %). Insgesamt waren die demographischen und krankheitsbezogenen Merkmale zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsarmen gut ausgeglichen.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse des primären Endpunkts (den Prozentsatz der Studienteilnehmer, die aus jeglichem Grund bis Tag 29 hospitalisiert wurden oder verstarben).

Tabelle 2: Interim-Ergebnisse zur Wirksamkeit bei nicht-hospitalisierten Erwachsenen mit COVID-19

	Lagevrio (N=385)	Placebo (N=377)	Risiko- Differenz*	p-Wert [†]
	n (%)	n (%)	(95% CI)	

Allgemeine Hospitalisierungen oder Todesfälle bis Tag 29[‡]	28 (7,3 %)	53 (14,1 %)	-6,8 (-11,3; -2,4)	0,0012
Hospitalisierung	28 (7,3 %)	52 (13,8 %)		
Tod	0 (0 %)	8 (2,1 %)		
Unbekannt [§]	0 (0 %)	1 (0,3 %)		

* Risiko-Differenz von Molnupiravir – Placebo basierend auf der Miettinen/Nurminen Methode und nach Zeit des COVID-19 Symptombeginns (≤ 3 Tage vs. > 3 [4 - 5] Tage) stratifiziert. Relative Risikoreduktion von Molnupiravir verglichen mit Placebo beträgt 52 % (95% KI: 33%, 80%) basierend auf der Cochran-Mantel-Haenszel Methode und nach Zeit des COVID-19 Symptombeginns (≤ 3 Tage vs. > 3 [4 - 5] Tage) stratifiziert.

[†] 1-seitiger p-Wert

[‡] Definiert als ≥ 24 Stunden Akutversorgung im Krankenhaus oder einer Einrichtung zur Akutversorgung (z. B. Notaufnahme).

[§] Studienteilnehmer mit unbekanntem Status zu Tag 29 wurden in der Wirksamkeitsanalyse als Outcome mit allgemeiner Hospitalisierung oder Tod gewertet.

Hinweis: Alle Studienteilnehmer, die bis Tag 29 verstarben, wurden vor ihrem Tod hospitalisiert.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit waren konsistent zwischen den Subgruppen, einschließlich Alter (> 60 Jahre), risikobedingende Erkrankungen (z. B. Adipositas, Diabetes) und SARS-CoV-2-Varianten. In der Subgruppe der Studienteilnehmer, die zu Studienbeginn positiv auf SARS-CoV-2-Antikörper getestet wurden (etwa 18 %; was auf eine aktuelle oder frühere Infektion hinweist), zeigte sich in Bezug auf den primären Endpunkt kein Unterschied zwischen der Molnupiravir- und der Placebo-Gruppe.

7. BEDINGUNGEN FÜR DIE ÜBERWACHUNG DER SICHERHEIT

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 6.

Stand: 24.11.2021

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Lagevrio 200 mg Hartkapseln Molnupiravir

Dieses Arzneimittel ist noch nicht vollständig geprüft und noch nicht durch die Europäische Arzneimittel-Agentur oder die zuständige deutsche Bundesoberbehörde zugelassen. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lagevrio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lagevrio beachten?
3. Wie ist Lagevrio einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lagevrio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lagevrio und wofür wird es angewendet?

Lagevrio enthält den Wirkstoff Molnupiravir. Es ist ein antivirales Arzneimittel, das zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff bekommen und die ein hohes Risiko haben, einen schweren Krankheitsverlauf zu entwickeln eingesetzt wird.

Der Wirkstoff in Lagevrio verringert die Fähigkeit des SARS-CoV-2-Virus (das Virus, das COVID-19 verursacht), sich im Körper zu vermehren, was dazu beitragen kann, dass die COVID-19 Erkrankung nicht schwer verläuft.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lagevrio beachten?

Lagevrio darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen dieses Arzneimittel oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind.
- wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie Lagevrio einnehmen.

- Wenn bei Ihnen eine Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion vorliegt.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Die Anwendung von Lagevrio bei Personen, die jünger sind als 18 Jahre, ist noch nicht untersucht worden.

Einnahme von Lagevrio zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Lagevrio darf nicht in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, angewendet werden.

Tierstudien mit Molnupiravir haben schädliche Effekte auf das ungeborene Tier gezeigt. Lagevrio wurde in der Schwangerschaft nicht untersucht und es ist nicht bekannt, ob Lagevrio Ihrem Baby schadet, wenn Sie schwanger sind.

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, während Sie Lagevrio einnehmen und 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Methode zur Empfängnisverhütung. Zudem wird Ihr Arzt Sie vor Behandlungsbeginn mit Lagevrio über das Risiko für das ungeborene Baby aufklären und Sie bitten, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind. Männer sollten während der Behandlung und für 3 Monate danach kein Kind zu zeugen.

Wenn Sie stillen oder planen, zu stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen. **Sie sollten das Stillen während der Dauer der Behandlung und 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis von Lagevrio unterbrechen.** Das liegt daran, dass nicht bekannt ist, ob Lagevrio in die Muttermilch übergeht und an das Baby weitergegeben wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lagevrio kann Schwindelgefühl hervorrufen, das Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann.

Lagevrio enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis zu 4 Kapseln, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Lagevrio einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie sollten mit der Einnahme von Lagevrio innerhalb von 5 Tagen nach dem Einsetzen von COVID-19-Symptomen beginnen.

Wieviel Sie einnehmen müssen

Die empfohlene Dosis von Lagevrio beträgt vier 200 mg Kapseln (insgesamt 800 mg), alle 12 Stunden über 5 Tage.

Wie ist Lagevrio einzunehmen

- Schlucken Sie die Kapsel als Ganzes (die Kapseln nicht öffnen, zerbrechen oder zerdrücken).
- Dieses Arzneimittel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Lagevrio eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Lagevrio eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Lagevrio vergessen haben

- Es ist wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels vergessen oder auslassen
- Wenn Sie innerhalb von 6 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese sobald wie möglich ein. Nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit.
- Wenn Sie später als 6 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie nicht die verpasste Dosis. Nehmen Sie stattdessen die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, um eine verpasste Dosis auszugleichen.
- Wenn Sie nicht sicher sind, was Sie tun sollen, rufen Sie Ihren Arzt oder Apotheker an.

Erbrechen bei der Einnahme dieses Arzneimittels

Wenn Sie innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Lagevrio erbrechen, nehmen Sie die gesamte Dosis noch einmal ein.

Wenn Sie später als 30 Minuten nach der Einnahme von Lagevrio erbrechen, nehmen Sie keine weitere Dosis ein.

Brechen Sie die Einnahme von Lagevrio nicht ab

Brechen Sie die Einnahme von Lagevrio nicht ab, ohne zuvor mit Ihrem Arzt zu sprechen. Durch die zuverlässige Einnahme aller Dosen verringert sich die Wahrscheinlichkeit, dass Sie schwer an COVID-19 erkranken.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen

- Durchfall
- Übelkeit
- Schwindelgefühl
- Kopfschmerzen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen

- Erbrechen
- Ausschlag
- Quaddeln

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Lagevrio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lagevrio enthält

Der Wirkstoff ist Molnupiravir. Jede Hartkapsel enthält 200 mg Molnupiravir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Kapselinhalt: Croscarmellose Natrium (E 468), Hyprolöse (E 463), Magnesiumstearat (E 470b), mikrokristalline Cellulose (E 460).

Kapselhülle: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

Druckfarbe: Kaliumhydroxid, Schellack, Titandioxid (E 171).

Wie Lagevrio aussieht und Inhalt der Packung

Die Lagevrio 200 mg Hartkapsel ist eine schwedisch orange, undurchsichtige Hartkapsel der Größe 0 (etwa 21,7 mm x 7,6 mm), auf der mit weißer Farbe das MSD Firmenlogo auf der Kappe und „82“ auf dem Korpus aufgedruckt sind.

Lagevrio 200 mg Hartkapseln sind in High-Density-Polyethylen(HDPE)-Flaschen mit Polypropylen-Verschluss mit 40 Kapseln erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Merck Sharp & Dohme (UK) Limited
120 Moorgate
London
EC2M 6UR
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

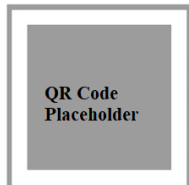
Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, kontaktieren Sie bitte:

Merck Sharp & Dohme (UK) Limited
Tel: +44 (0) 208 154 8000
medicalinformationuk@msd.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im November 2021.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Weitere Informationsquellen



www.molnupiravir.com/uk

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: [REDACTED]@bfarm.de; [REDACTED]
[REDACTED]@bfarm.de; [REDACTED]
[REDACTED]@bfarm.de
CC: 3 BfArM <3@bfarm.de>
Gesendet am: 02.04.2020 14:19:16
Betreff: WG: Erlass_ zum Bericht: "Risiko SARS-CoV-2-Infektion durch FMT"

Liebe Kolleginnen,

anbei zur Kenntnis und mit der freundlichen Bitte, dies dem zugehörigen e-Gov Vorgang 2020-61030 beizufügen.

Vielen Dank vorab und viele Grüße
[REDACTED]

-----Ursprüngliche Nachricht-----

Von: 11 BMG <11@bmg.bund.de>

Gesendet: Donnerstag, 2. April 2020 13:58

An: Leitung <Leitung@bfarm.de>

Cc: 'Leitung,' <leitung@pei.de>; 'leitung@rki.de' <leitung@rki.de>; 113 BMG <113_@bmg.bund.de>; 111 BMG <111@bmg.bund.de>; 114 BMG <114@bmg.bund.de>; 11 BMG <11@bmg.bund.de>; 1 BMG <1@bmg.bund.de>

Betreff: Erlass_ zum Bericht: "Risiko SARS-CoV-2-Infektion durch FMT"

Priorität: Hoch

Sehr geehrte Damen und Herren,

beigefügt übersende ich Ihnen den o.g. Erlass nebst Anlage mit der Bitte um Kenntnisnahme.

Viele freundliche Grüße
[REDACTED]

Tel.: [REDACTED]

-----Ursprüngliche Nachricht-----

Von: Leitung [mailto:Leitung@bfarm.de]

Gesendet: Mittwoch, 1. April 2020 10:19

An: 111 BMG <111@bmg.bund.de>

Cc: 11 BMG <11@bmg.bund.de>; 1 BMG <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 35 <35@bfarm.de>; [REDACTED]@bfarm.de; 'leitung@rki.de' <leitung@rki.de>; 'Leitung,' <leitung@pei.de>

Betreff: Bericht: "Risiko SARS-CoV-2-Infektion durch FMT"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß

Im Auftrag



Büro Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

53175 Bonn

Tel.: (49)228-99307-3204

Fax: (49)228-99307-5514

E-Mail: leitung@bfarm.de <<mailto:leitung@bfarm.de>>

Internet: www.bfarm.de <<http://www.bfarm.de/>>



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 01.04.2020

GESCHZ 3.01-2020-61030

Gem. Bericht RKI-BfArM-PEI Risiko SARS-CoV-2-Infektion durch FMT

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 111-41021 vom 30.03.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Folgende Mitteilung plant das BfArM auf seiner Homepage zu veröffentlichen.

Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer möglichen Übertragung von SARS-CoV-2 durch Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT)

Vor dem Hintergrund der sich rasch ausbreitenden COVID-19-Pandemie, verursacht durch das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2, informiert das BfArM Ärzte, Heilpraktiker und Patienten über Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer möglichen Übertragung von SARS-CoV-2 durch Fäkale Mikrobiota-Transplantationen (FMT, Stuhltransplantation).

Aktuelle wissenschaftliche Publikationen dokumentieren, dass SARS-CoV-2 im Magen-Darm-Trakt des Menschen repliziert, was zu einer Virusbelastung des Stuhls führen kann. Besonders im späteren Infektionsverlauf wurde bei Infizierten über längere Zeit der Rektalabstrich viruspositiv getestet bei gleichzeitig virusnegativen Nasopharynxabstrichen. Die Möglichkeit einer fäkal-oralen Übertragung von SARS-CoV-2 durch ansonsten negativ getestete Stuhlspende ist deshalb nicht auszuschließen. Valide und hinreichend sensitive Nachweisverfahren für SARS-CoV-2 im Stuhl sind derzeit nicht verfügbar.

Aufgrund des aktuellen Infektionsgeschehens mit SARS-CoV-2 und eines möglichen oral-fäkalen Übertragungswegs sind ab sofort folgende Maßnahme zur Minimierung des Risikos einer Übertragung von SARS-CoV-2 durch FMT einzuhalten:

- Die Gewinnung und Herstellung von FMT sind bis auf Weiteres auszusetzen.
- Eine Behandlung mit FMT – im Rahmen von klinischen Studien oder als individueller Heilversuch – sollte generell ausgesetzt werden. Eine Anwendung von FMT sollte nur im Ausnahmefall bei einer rezidivierenden Infektion mit *Clostridioides difficile* nach Ausschöpfung der alternativen Behandlungsoptionen, wie orale Antibiotika (z.B. Vancomycin, Metronidazol, Fidaxomycin) oder monoklonaler Antikörper (wie z.B. Bezlotoxumab®) durchgeführt werden. Für die Anwendung der FMT in medizinisch begründeten Einzelfällen sollte nur noch auf Stuhlpräparate zurückgegriffen werden, bei welchen der Stuhl vor dem 01.01.2020 gespendet wurde.

Die genannten Maßnahmen reflektieren das aktuelle Pandemiegeschehen und die derzeitige wissenschaftliche Erkenntnislage. Sobald weitere Erkenntnisse hinsichtlich des Vorkommens von SARS-CoV-2 im Stuhl vorliegen und validierte, sensitive Methoden für den Nachweis von SARS-CoV-2 im Stuhl verfügbar sind, werden an dieser Stelle weitere Informationen zur Verfügung gestellt und die Maßnahmen den aktuellen Entwicklungen entsprechend angepasst.



Prof. Dr. Karl Broich



**Bundesministerium
für Gesundheit**

Bundesministerium für Gesundheit • 11055 Berlin

**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn**

Nachrichtlich:

**Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen**

**Robert-Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin**

Ministerialdirigent

**Leiter der Unterabteilung 11
Arzneimittel**

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn

POSTANSCHRIFT 53107 Bonn

TEL +49 (0)30 18 441-1100

FAX +49 (0)30 18 441-1742

E-MAIL **[REDACTED]**@bmg.bund.de

111-41021

Bonn, 2. April 2020

**Risikominimierung einer möglichen COVID-19-Infektion durch Fäkale Mikrobiota-Trans-
plantationen (FMT)**

Bericht des BfArM vom 1. April 2020

Anlage: - 1 -

Für den erneuten Bericht zum Thema FMT danke ich Ihnen.

Ich stimme einer Veröffentlichung der von Ihnen beigefügten Mitteilung zu.

Im Auftrag



Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: 7 BfArM <7@bfarm.de>; 77 <77@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 02.01.2023 17:12:34
Betreff: WG: Erlass_Lagevrio® - Aktualisierung der Produktinformationen aufgrund eines Signals zu Bradykardie

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

anbei zur Kenntnis und mit der Bitte um Beachtung.
Bitte auch zum eGov-Vorgang nehmen.

Danke und viele Grüße

[REDACTED]

P.02

Von: 11 BMG <11@bmg.bund.de>
Gesendet: Montag, 2. Januar 2023 16:54
An: Leitung <Leitung@bfarm.de>
Cc: 1 BMG <1@bmg.bund.de>; 11 BMG <11@bmg.bund.de>; 111 BMG <111@bmg.bund.de>
Betreff: Erlass_Lagevrio® - Aktualisierung der Produktinformationen aufgrund eines Signals zu Bradykardie

Sehr geehrte Damen und Herren,

beigefügt übersende ich Ihnen den o. g. Erlass nebst Anlage mit der Bitte um Kenntnisnahme.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

[REDACTED]



Büro des Unterabteilungsleiters 11 – „Arzneimittel“

[REDACTED]

Bundesministerium für Gesundheit

Rochusstraße 1, 53123 Bonn

Postanschrift: 53107 Bonn

Tel. +49 (0)228 [REDACTED]

Fax +49 (0)228 99441-1742

11@bmg.bund.de

www.bundesgesundheitsministerium.de

Bitte sparen Sie Papier und Energie, indem Sie diese E-Mail nicht ausdrucken.

Informationen zur Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten finden Sie hier:

<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/datenschutz.html>

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: 111 BMG <111@bmg.bund.de>
11 BMG <11@bmg.bund.de>; 1 BMG <1@bmg.bund.de>; 7
CC: BfArM <7@bfarm.de>; 77 <77@bfarm.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 30.12.2022 14:51:55
Betreff: Initiativbericht: "Lagevrio - Aktualisierung der PI aufgrund
eines Signals zu Bradykardie"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Initiativbericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 30.12.2022

GESCHZ 77-2022-62338

Lagevrio - Aktualisierung der PI aufgrund eines Signals zu Bradykardie

Initiativbericht

Anlage 1: Molnupiravir Signal Assessment Report – Bradycardia

Anlage 2: Conditions for Supply – DE-Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise

Anlage 3: Hinweise für den Anwender + Dosierung

Berichterstatter/in: [REDACTED]

Wir haben im Rahmen unserer Signaldetektion Fallmeldungen in EVDAS bezüglich Bradykardie bewertet und kommen sowohl nach unserer eigenen Bewertung wie auch nach der Rückmeldung von MSD zu dem Schluss, dass die auf unserer Webseite eingestellten „Hinweise für den Anwendenden“ sowie der Disclaimer im Dokument „Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise“ um die entsprechende Nebenwirkung ergänzt werden sollten. Dies erscheint auch erforderlich und zwar vor dem Hintergrund, dass eine Entscheidung des CHMP zum vorliegenden Zulassungsantrag für Lagevrio erst im März 2023 ansteht (oral explanation im Februar 2023).

Unseren Bewertungsbericht (Anlage 1) und die entsprechenden Änderungsvorschläge (Anlage 2 und 3) haben wir beigelegt.

Eine weitergehende direkte Information der Fachkreise (mittels RHB) zu dieser neuen Nebenwirkung erachten wir als nicht erforderlich, da ein Risiko für Bradykardie bekanntermaßen bereits durch die Covid-19-Erkrankung besteht und für eine entsprechende Reaktion unter Molnupiravir daher keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten wären.

Wir würden vor der Aktualisierung unserer Webseite auch die Firma MSD entsprechend unterrichten.

Wir bitten um Zustimmung zu den Änderungen und dem geplanten Vorgehen.

i.V. K. Broich

Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 30.12.2022

GESCHZ 77-2022-62338

Lagevrio - Aktualisierung der PI aufgrund eines Signals zu Bradykardie

Initiativbericht

Anlage 1: Molnupiravir Signal Assessment Report – Bradycardia

Anlage 2: Conditions for Supply – DE-Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise

Anlage 3: Hinweise für den Anwender + Dosierung

Berichterstatter/in: [REDACTED]

Wir haben im Rahmen unserer Signaldetektion Fallmeldungen in EVDAS bezüglich Bradykardie bewertet und kommen sowohl nach unserer eigenen Bewertung wie auch nach der Rückmeldung von MSD zu dem Schluss, dass die auf unserer Webseite eingestellten „Hinweise für den Anwendenden“ sowie der Disclaimer im Dokument „Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise“ um die entsprechende Nebenwirkung ergänzt werden sollten. Dies erscheint auch erforderlich und zwar vor dem Hintergrund, dass eine Entscheidung des CHMP zum vorliegenden Zulassungsantrag für Lagevrio erst im März 2023 ansteht (oral explanation im Februar 2023).

Unseren Bewertungsbericht (Anlage 1) und die entsprechenden Änderungsvorschläge (Anlage 2 und 3) haben wir beigelegt.

Eine weitergehende direkte Information der Fachkreise (mittels RHB) zu dieser neuen Nebenwirkung erachten wir als nicht erforderlich, da ein Risiko für Bradykardie bekanntermaßen bereits durch die Covid-19-Erkrankung besteht und für eine entsprechende Reaktion unter Molnupiravir daher keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten wären.

Wir würden vor der Aktualisierung unserer Webseite auch die Firma MSD entsprechend unterrichten.

Wir bitten um Zustimmung zu den Änderungen und dem geplanten Vorgehen.

Prof. Dr. Karl Broich

BfArM evaluation report of a potential signal on bradycardia and molnupiravir (Lagevrio) addressing company's response

This report concerns the evaluation performed by BfArM of a potential signal on bradycardia and molnupiravir (Lagevrio) on 02 August 2022 and amended after response received from MSD and with additional cases retrieved from Eudravigilance until 17 November 2022.

- **Bradycardia**

IT-009507513-2202ITA001434

This spontaneous report has been received from a physician through an MSL Virology regarding a 79 years old male patient. The patient's medical history included lung cancer. Concomitant medication was not reported. On an unknown date, the patient started therapy with molnupiravir (manufacturer unknown) (strength, dose, frequency, indication, lot# and expiration date were not reported; oral route). On an unknown date (reported as during the course of the third day of therapy with molnupiravir (manufacturer unknown) and after taking of 20 capsules), the patient experienced symptomatic bradycardia. The therapy with molnupiravir (manufacturer unknown) was discontinued and the adverse event symptomatic bradycardia regressed and then the patient completely recovered from the adverse event. The causality assessment was not reported. Upon internal review, the event symptomatic bradycardia was considered to be medically significant.

Assessor's comment:

Probably related to Molnupiravir in the absence of alternative explanations and a temporal relationship including a positive de-challenge. However, important information is missing, i.e. dates of therapy and onset of the event.

JP-MSD-2202JPN001681JAA

Time-to-Onset and Rechallenge matrix table			
Reaction/Event (MedDRA LLT)	Drug	TTO	Rechallenge? / Reaction recurred?
Bradycardia	Flutiform [FORMOTEROL FUMARATE, FLUTICASONE PROPIONATE]	0 days	-
	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	0 days	-

Information on a 65-year-old male inpatient was obtained from a physician. The patient had the underlying disease/complication of COVID-19 (Intensity of COVID-19 illness; mild), bronchial asthma, rhinitis, ^bradycardia^ and a medical history of hemorrhoids (resected). The history of adverse drug reactions was unknown. No treatment other than drugs was given. On 25-JAN-2022, the patient was placed on therapy with molnupiravir ^capsule 200mg^(LAGEVRIO CAPSULES 200MG) 800 mg 2 times/day for COVID-19 treatment. Other suspected drug included fluticasone propionate/formoterol fumarate hydrate (FLUTIFORM) (Start date: 25-JAN-2022, Dose: 1-2 inhalations/time, bid, Indication: Bronchial asthma). No other concomitant drugs were reported. On 23-JAN-2022, COVID-19 occurred. On 25-JAN-2022,

administration of molnupiravir was started (as described above). Bradycardia developed. Heart rate: 54 beats per minute. On 28-JAN-2022, heart rate: 40 beats per minute. On 30-JAN-2022, administration of molnupiravir was completed. On 31-JAN-2022, COVID-19 resolved. ^^As of 09-FEB-2022^^, bradycardia had not resolved. Action taken with fluticasone propionate and formoterol fumarate hydrate was ongoing. ^^In February 2022, the patient was discharged. At the time of report, the latest outcome of bradycardia was unknown. ^^ Reporter's comment: There had been bradycardia before hospitalization, and there was no causality. The reporting physician considered fluticasone propionate/formoterol fumarate hydrate as a suspected drug for bradycardia. The reporting physician ^^felt that bradycardia was not related to molnupiravir. ^^ The reporting physician judged bradycardia to be non-serious. ^^Upon internal review, bradycardia was considered serious (medically significant).^^ Updated information received on 17-FEB-2022 from the reporting physician has been captured in between double caret (^). Clinical course has been updated.

Company Causality Assessment: Based on the clinically relevant information currently available for this individual case, the reported event Bradycardia is considered unlikely related to LAGEVRIO therapy. The evidence is not sufficient to suggest a relationship between the therapy and the reported serious adverse event. Causality assessment is impacted by the patient's history of bradycardia, underlying COVID-19, and negative dechallenge.

Assessor's comment:

Unlikely in spite of temporal relationship because of an alternative explanation (patient's medical history of bradycardia) which is more likely, and a negative de-challenge.

JP-MSD-M2022-10431

Time-to-Onset and Rechallenge matrix table			
Reaction/Event (MedDRA LLT)	Drug	TTO	Rechallenge? / Reaction recurred?
Bradycardia	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	2 days	-

Information on a 51-year-old male patient was obtained from a physician. The patients had the underlying diseases/complications of SARS-CoV-2 infection, hypertension, and dyslipidaemia. On 07-MAR-2022, the patient was placed on therapy with molnupiravir (LAGEVRIO CAPSULES 200MG) at 800 mg x 2 times/day for SARS-CoV-infection Other suspected drugs were doxazosin mesilate (DOXAZOSIN) (start date: unknown, dose: unknown, indication for use: unknown), atenolol (ATENOLOL) (start date: unknown, dose: unknown, indication for use: unknown), amlodipine besilate/atorvastatin calcium trihydrate (AMALUET) (start date: unknown, dose: unknown, indication for use: unknown), and telmisartan/amlodipine besilate combination agent (AMALUET) (start date: unknown, dose: unknown, indication for use: unknown). No other concomitant drugs were reported. On 07-MAR-2022, administration of molnupiravir was started (as described above). The patient was being followed up for hypertension and dyslipidaemia. In March 2022, SpO₂ level reached 97 or 99. On 09-MAR-2022, pulse rate: <= 50/min (bradycardia developed). Administration of molnupiravir was continued. On 17-MAR-2022, when the patient was contacted over the phone, the patient complained that his pulse dropped below 50/min, causing the alarm to sound when the patient started checking SpO₂ with a pulse oximeter a few days earlier. The patient had been taking beta blockers and blood pressure drugs, but the blood pressure monitor never showed a level below the HR of

60/min, and the alarm had never sounded. On 12-MAR-2022, oral administration of molnupiravir was completed. On 13-MAR-2022, when the patient was contacted over the phone, the patient said that the alarm had not sounded (bradycardia resolved). Upon internal review, bradycardia was determined to be serious (medically significant). Reporter's comment: Not provided. The reporting physician concluded that bradycardia was related to molnupiravir, and determined the complications (hypertension, dyslipidaemia) and concomitant drugs (DOXAZOSIN, ATENOLOL, AMALUET, AMALUET) to be factors other than molnupiravir. The reporting physician determined bradycardia to be non-serious.

Assessor's comment:

Probable because of temporal relationship and positive de-challenge.

IT-MINISAL02-861648

Time-to-Onset and Rechallenge matrix table

Reaction/Event (MedDRA LLT)	Drug	TTO	Rechallenge? / Reaction recurred?
Hypotension	MOLNUPIRAVIR [MOLNUPIRAVIR]	2 days	-
Bradycardia	MOLNUPIRAVIR [MOLNUPIRAVIR]	2 days	-

- Azioni intraprese (farmaci sospesi) - Origine etnica (caucasica (bianca)) 4.4 g/dl

Assessor's comment:

This report refers to a 96-years old female patient experiencing hypotension and bradycardia two days after start of molnupiravir. Concomitantly, she took Olpress 20 mg for hypertension. This case is considered unclassifiable because substantial information is missing, in spite of a temporal relationship.

JP-MSD-2203JPN000221J

Time-to-Onset and Rechallenge matrix table

Reaction/Event (MedDRA LLT)	Drug	TTO	Rechallenge? / Reaction recurred?
Bradycardia	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	1 days	-

Information on an 82-year-old male inpatient was obtained from two pharmacists. The patient had the underlying disease/complication of infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a medical history of diabetes and hypertension, and a history of alcohol consumption. The patient had no history of adverse reactions, smoking, or allergies. ^^There were probably no complications or medical history of heart disease, including bradyarrhythmia (no medical record).^^ On 27-FEB-2022, the patient was placed on therapy with molnupiravir capsule 200mg (LAGEVRIO CAPSULES 200MG) 800mg twice every day for infection caused by SARS-CoV-2. Concomitant medications included metformin hydrochloride (METGLUCO), candesartan cilexetil (BLOPRESS, fenofibrate (TRICOR), sitagliptin phosphate hydrate (JANUVIA TABLETS 50MG), ipragliflozin L-proline (SUGLAT), and Juzentaihoto (TSUMURA JUZENTAIHOTO EXTRACT GRANULES FOR ETHICAL USE). On 27-FEB-2022, the patient was diagnosed with COVID-19 (infection caused by SARS-CoV-2), and was admitted to the reporting hospital (Date of diagnosis of COVID-19: 27-FEB-2022). The patient started taking molnupiravir that was prescribed at the reporting hospital on the same day (as described above). There were no adverse reactions upon administration. ^^Heart rate (HR): 55 beats per minute.^^ On 28-FEB-2022, mornupiravir taken after breakfast. Heart rate

(HR) decreased to 42/min in the evening, bradycardia symptoms developed (bradycardia developed, hospitalization prolonged for the treatment). Administration of molnupiravir was discontinued due to continued bradycardia. Electrocardiogram HR 42, sinus rhythm, PR interval 212 ms, first-degree atrioventricular block. ^^On the same day at 20:00, heart rate (HR): 55 beats per minute.^^ Bradycardia resolved. At the time of reporting, ^^there was no ECG before or after the start of molnupiravir. There were no other subjective symptoms during bradycardia.^^ There were no other measures or diagnoses that might affect the occurrence of adverse reactions, etc. There was no re-administration of molnupiravir. The reporting pharmacist A's comments: The patient had been taking oral medications other than molnupiravir since before hospitalisation, and no adverse reactions occurred during that time. A causal relationship to molnupiravir cannot be ruled out because the symptoms developed after administration of molnupiravir. The reporting pharmacist A concluded that bradycardia was related to molnupiravir. The reporting pharmacist B did not assess the relationship of bradycardia to molnupiravir.

Assessor's comment:

Probable due to temporal relationship and positive de-challenge.

JP-MSD-M2022-22064

Time-to-Onset and Rechallenge matrix table			
Reaction/Event (MedDRA LLT)	Drug	TTO	Rechallenge? / Reaction recurred?
Bradycardia	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	28 days	-
Underdose	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	0 days	-
Renal failure	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	28 days	-
Stomach mass	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	28 days	-
Scheduled daily dosing taken less frequently	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	0 days	-
Hyperkalaemia	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	28 days	-

Information has been received from a physician concerning a 92-year-old male patient. ^^The patient had the primary disease or complication of coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, "slightly impaired renal function," hypertension, and hyperuricemia, a history of SARS-CoV-2 infection, malignant lymphoma, prostate cancer, aggravated hepatitis B, and ruptured abdominal aneurysm, and a surgical history of cataract. On 04-MAY-2022, the patient was placed on therapy with molnupiravir (LAGEVRIO CAPSULES 200MG) 800 mg × 1 time/day for SARS-CoV-2 infection. Other suspected drugs included amlodipine besilate (AMLODIN) (Start date: unknown; Dose: 2.5 mg × 1 dose/dose; Indication: unknown) and febuxostat (FEBURIC) (Start date: unknown; Dose: 10 mg × 1 time/day; Indication: unknown). No other concomitant drugs were reported. On an unspecified date, administration of amlodipine besilate and febuxostat was started (as described above). On 04-MAY-2022, the second infection of coronavirus. The patient took molnupiravir (as described above). On 09-MAY-2022, administration of molnupiravir was discontinued. On 01-JUN-2022, due to his advanced age, the kidney function was already a bit poor, but the function got extremely worse (renal failure occurred). The patient developed hyperkalaemia, severe bradycardia, and gastric lesser curvature mass. In 2022, the patient was hospitalized for medical treatment. The treatment detail was unknown because the medical intervention was provided at the arrival to Hospital A as inpatient care. On 07-JUN-2022, recovery was confirmed by detailed examination (Hyperkalaemia and gastric lesser curvature mass resolved.). At the time of reporting, the outcome of renal failure and severe bradycardia was unknown. Administration of amlodipine besilate and febuxostat was continued.^^ Reporter's

comment: I think it might be a side effect of molnupiravir. ^^The reporting physician determined that the renal failure, hyperkalemia, severe bradycardia, and gastric lesser curvature mass were not related to molnupiravir. The reporting physician identified amlodipine besilate and febuxostat as suspect drugs.^^ Upon internal review, "renal failure" "hyperkalaemia" and "severe bradycardia" were considered serious (medically significant). ^^ Updated information received on 15-JUN-2022 has been captured in between double caret (^). Patient information, drug information, adverse event, narrative, and reporter comment have been updated. Company Causality Assessment: Based on the limited information currently available for this case, a reasonable possibility to suggest a relationship between LAGEVRIO therapy and the reported serious events of hyperkalemia, bradycardia, stomach mass, and renal failure cannot be established. Causality assessment is impacted by reported onset, three weeks after last dose of therapy. However, additional information regarding additional clinical details/complete clinical course, diagnostic evaluation is required for a proper assessment.

Assessor's comment:

Unlikely due to poor temporal relationship (bradycardia occurred 28 days after discontinuation of molnupiravir).

IT-009507513-2206ITA006970

This spontaneous report has been received from a pharmacist and the Pre-License Patient Access Program, for molnupiravir, concerning an 89-years-old female patient. Her concurrent conditions included hypertension and heart failure, under pharmaceutical therapy (not specified). The patient's pertinent medical history, concurrent conditions, previous drug reactions, allergies, and concomitant medications were not provided. On an unreported date, the patient started therapy with molnupiravir, capsule, orally (manufacturer unknown) (formulation, strength, dose, frequency, lot number, and expiration date were not reported) as a treatment for COVID-19 infection. On an unknown date (reported as during the course of treatment with molnupiravir) the patient presented mild bradycardia, and, on 17-JUN-2022, the patient took the last dose of molnupiravir, as the previous schedule (dose not changed). On 18-JUN-2022, the patient experienced a serious hypertensive attack (hypertensive crisis) for which she was transported to the hospital emergency room (ER), by ambulance, where she remained for observation for 6 hours. The reporter stated that, since the patient suffered from hypertension and heart failure, controlled by pharmaceutical therapy, both the bradycardia, and serious hypertensive attack were probably related to hypertension and heart failure. In addition, the reporter stated that also the physicians who visited the patient on 18-JUN-2022 felt that the adverse events bradycardia and serious hypertensive attack were related to the patient's disease and conditions because she was a fragile patient and to COVID-19. Moreover, they only reported into medical records that the patient ended the therapy with molnupiravir the day before the admission to the ER. On 21-JUN-2022, the patient was again admitted to the ER for another hypertensive crisis, and she was discharged from the ER on the same date, after a few hours. The reporter stated that also that last hypertensive crisis was considered by physicians due to COVID-19 and to the patient's disease and conditions and that the patient's pulmonary condition was good and the therapy with molnupiravir was effective. The outcome of the events was not provided. The causality assessment between the events bradycardia, and both hypertensive crisis was not reported.

Assessor's comments:

Unlikely because of weak temporal relationship (bradycardia occurred the day after discontinuation of molnupiravir) and alternative explanations (medical history, underlying conditions).

Assessor's overall conclusion:

In total, there are seven reports for bradycardia, of which three are from Italy and four from Japan. In three cases, causal relationship to molnupiravir was considered probable, because of temporal relationship, missing alternative explanations, and positive de-challenge. In three cases, relationship was considered unlikely, and one report was considered unclassifiable. Most, but not all of the related cases were geriatric patients. Although bradycardia is known to be associated with severe COVID-19 a contribution to an increased risk by molnupiravir cannot be excluded taking into account the three cases of positive de-challenge. Therefore bradycardia is thought of as a new potential signal that should be closely monitored. The sponsor (MSD) is asked to provide a cumulative analysis of data for bradycardia from clinical trials as well as from literature and from post marketing experience in order to further evaluate this potential signal.

COMPANY RESPONSE (submitted to BfArM on 18 August 2022):

Based on evaluation of data from clinical trials, the nonclinical program, medical literature, and post-marketing experience, there is no evidence to suggest a causal relationship between molnupiravir and bradycardia and no action is warranted at this time. The Company will continue to monitor reports of bradycardia via routine pharmacovigilance.

Clinical Trials

Unblinded clinical data are available for a total of 1515 participants who received any molnupiravir (herein referred to as MOV or MK-4482) dose, including 969 who received at least one dose of the 800 mg Q12H for 5 days dosing regimen. The clinical trials and the study populations are listed in Table 1.

Table 1: Number of Participants Who Received MOV in Completed Unblinded Clinical Trials

Study		Number of Participants	
Protocol Number (Study Phase)	Study Population	As Treated Population (Any Dose of MOV)	MOV 800 mg Q12H
P002 (Phase 2/3)	Non-hospitalized COVID-19 patients	Phase 3 (Part 2): 710	Phase 3 (Part 2): 710 ^a
		Phase 2 (Part 1): 225	Phase 2 (Part 1): 74 ^a
P006 (Phase 2a)	Non-hospitalized COVID-19 patients	140	55 ^a
P001 (Phase 2)	Hospitalized COVID-19 patients	218	72 ^a
P007 (Phase 2a)	Hospitalized COVID-19 patients	47	25
P004 (Phase 1)	Healthy volunteers	100	6 ^a
P012 (Phase 1)	Healthy volunteers	24	12 ^b
P008 (Phase 1)	Healthy volunteers	51	15 ^a
Total		1515	969

^a Participants received at least 1 dose of MOV 800 mg in a dosing regimen of Q12H for 5 or 5.5 days.

^b Participants received at least 1 dose of MOV 800 mg in a dosing regimen of Q12H for 10.5 days.

There were no reports of the adverse event (AE) *bradycardia* in P002 Part 1 (Phase 2) or Part 2 (Phase 3), P004, P006, P008 or P012. In P001, *bradycardia* was reported in 1 hospitalized participant in 400 mg MOV group (1/73, 1.4%); the AE was not assessed as drug-related by the investigator, was not serious, and did not result in drug discontinuation. *Bradycardia* was reported in 1 hospitalized participant in the placebo group in P007 (1/24, 4.7%); the AE was serious and associated with hypotension, was not assessed as drug-related by the investigator, and resulted in drug interruption.

In addition to the unblinded data from the trials described above, review of blinded data in the ongoing clinical study P013 evaluating MOV for post-exposure prophylaxis of COVID-19 (as of 03-Aug-2022, approximately 1180 participants have been randomized 1:1 to receive MOV 800 mg Q12H or placebo) did not identify any reports of the AE *bradycardia*.

Across the unblinded clinical trials, no clinically meaningful differences in change in vital signs were observed as a function of dose or treatment. The mean change in heart rate measurements over time in the integrated safety population (participants who received at least one dose of 800 mg MOV in a dosing regimen of 800 mg Q12H for 5 days in Parts 1 and 2 of P002 and placebo groups) are presented in Table 2.

**Table 2: Mean Change (SD) in Vital Sign Measurements from Baseline over Time All Participants as Treated Population
MK-4482-002 (Part 1 and Part 2 Combined)**

			Baseline		Value		Mean Change	
Visit	Treatment	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Heart Rate (beats/min)								
Day 3	MK-4482 800 mg	761	84.42 (12.12)	[52.00, 121.00]	81.39 (11.82)	[51.00, 122.00]	- 3.03 (11.04)	[-45.00, 38.00]
	Placebo	756	83.48 (13.21)	[51.00, 123.00]	81.73 (12.45)	[51.00, 128.00]	- 1.76 (11.06)	[-52.00, 44.00]
EOT (Day 5)	MK-4482 800 mg	757	84.24 (12.13)	[52.00, 121.00]	79.59 (11.34)	[46.00, 123.00]	- 4.65 (11.80)	[-45.00, 32.00]
	Placebo	748	83.52 (13.27)	[51.00, 123.00]	80.14 (12.19)	[49.00, 133.00]	- 3.39 (12.37)	[-42.00, 34.00]
Day 10	MK-4482 800 mg	723	84.28 (12.14)	[52.00, 121.00]	78.41 (10.76)	[51.00, 127.00]	-5.87 (13.10)	[-50.00, 59.00]
	Placebo	718	83.65 (13.22)	[51.00, 123.00]	78.01 (11.34)	[47.00, 126.00]	-5.63 (13.38)	[-61.00, 31.00]
Day 15	MK-4482 800 mg	732	84.35 (12.20)	[52.00, 121.00]	78.72 (11.12)	[53.00, 123.00]	-5.63 (13.97)	[-42.00, 67.00]
	Placebo	723	83.58 (13.34)	[51.00, 123.00]	78.22 (11.16)	[49.00, 134.50]	-5.36 (13.91)	[-59.00, 36.00]
Day 29	MK-4482 800 mg	712	84.21 (12.23)	[52.00, 121.00]	77.56 (10.43)	[52.00, 115.00]	-6.64 (13.53)	[-48.00, 35.00]
	Placebo	717	83.67 (13.36)	[51.00, 123.00]	77.64 (10.93)	[51.00, 117.00]	-6.03 (14.39)	[-63.00, 43.00]

The Company's safety database was searched cumulatively through 02-Aug-2022 for valid cases from spontaneous and non-interventional study sources which reported the preferred term (PT) *bradycardia*. A total of 8 cases were identified. Seven of these 8 cases were included in the Agency's evaluation report. The one case of *bradycardia* not included in the report is described below:

2207JPN001808J

This spontaneous report from Japan was received from a pharmacist regarding a male patient "9 decades" of age with SARS-CoV-2 and chronic bronchitis. On an unknown date, the patient started treatment with molnupiravir capsule 200mg (800mg twice daily orally). Concomitant drugs were not reported. On an unknown day (reported as the 2nd day after molnupiravir), the "side effect of bradycardia developed, so molnupiravir was discontinued".

The outcome of bradycardia was unknown, and the reporting pharmacist did not assess the seriousness of bradycardia or report the causal relationship of bradycardia to molnupiravir.

Response to a request for further information was obtained on 08-AUG-2022. The reporting pharmacist indicated that the patient refused to provide further information and reported that "the causal relationship between bradycardia and molnupiravir is unknown. It is possible that there was a history of bradycardia which may have been identified after coronavirus 19 (COVID-19) infection and administration of molnupiravir."

Company's assessment: *The case contains insufficient information to assess causality. The past medical history, concomitant medication, and dates of molnupiravir administration were not provided. In addition, clinical details of the event such as baseline heart rate and heart rate at the time of the event of bradycardia, how the heart rate was measured, how long bradycardia persisted, whether the event was symptomatic, and the event outcome were also not provided.*

Assessor's comment:

Case included also in EV (JP-009507513-2207). Due to temporal relationship, causality is deemed at least possible in this case. Although data quality is rather low, this case needs to be added to the previously assessed reports with an at least possible causal relationship to molnupiravir.

Of the 7 cases outlined in the Agency report, 4 were determined by the assessor as unlikely to be related to molnupiravir and 3 were determined by the assessor as possibly related to molnupiravir. The 3 cases determined in the Agency's report as possibly related to molnupiravir are detailed below. The summaries and "Agency Assessor's comment" are provided verbatim from the Agency report, followed by Company assessment.

IT-009507513-2202ITA001434

This spontaneous report has been received from a physician through an "MSL Virology" regarding a 79-year-old male patient. The patient's medical history included lung cancer. Concomitant medication was not reported. On an unknown date, the patient started therapy with molnupiravir (manufacturer unknown) (strength, dose, frequency, indication, lot#, and expiration date were not reported; oral route). On an unknown date (reported as during the course of the third day of therapy with molnupiravir [manufacturer unknown] and after taking of 20 capsules), the patient experienced symptomatic bradycardia. The therapy with molnupiravir (manufacturer unknown) was discontinued and the adverse event symptomatic bradycardia regressed and then the patient

completely recovered from the adverse event. The causality assessment was not reported. Upon internal review, the event symptomatic bradycardia was considered to be medically significant.

Assessor's comment:

Probably related to Molnupiravir in the absence of alternative explanations and a temporal relationship including a positive de-challenge. However, important information is missing, i.e. dates of therapy and onset of the event.

Company's assessment: *The case contains insufficient information to determine causality. Concomitant medications, dates of treatment with molnupiravir, the date of event onset of bradycardia, the date the patient recovered from this event, baseline heart rate, the heart rate at the time of the event, whether an ECG was performed, the nature of symptoms associated with the event, and severity and outcome of COVID-19 were not provided. Follow-up attempts to obtain more information were not successful.*

Assessor's comment:

Although case description is not complete, information received justifies causality assessment as "probable".

JP-MSD-M2022-10431

Information on a 51-year-old male patient was obtained from a physician. The patient had the underlying diseases/complications of SARS-CoV-2 infection, hypertension, and dyslipidaemia. On 07-MAR-2022, the patient was placed on therapy with molnupiravir (LAGEVRIO CAPSULES 200MG) at 800 mg x 2 times/day for SARS-CoV-infection. Other suspected drugs were doxazosin mesilate (DOXAZOSIN) (start date: unknown, dose: unknown, indication for use: unknown), atenolol (ATENOLOL) (start date: unknown, dose: unknown, indication for use: unknown), amlodipine besilate/atorvastatin calcium trihydrate (AMALUET) (start date: unknown, dose: unknown, indication for use: unknown), and telmisartan/amlodipine besilate combination agent (AMALUET) (start date: unknown, dose: unknown, indication for use: unknown). No other concomitant drugs were reported. On 07-MAR-2022, administration of molnupiravir was started (as described above). The patient was being followed up for hypertension and dyslipidaemia. In March 2022, SpO2 level reached 97 or 99. On 09-MAR-2022, pulse rate: ≤ 50 /min (bradycardia developed). Administration of molnupiravir was continued. On 17-MAR-2022, when the patient was contacted over the phone, the patient complained that his pulse dropped below 50/min, causing the alarm to sound when the patient started checking SpO2 with a pulse oximeter a few days earlier. The patient had been taking beta blockers and blood pressure drugs, but the blood pressure monitor never showed a level below the HR of 60/min, and the alarm had never sounded. On 12-MAR-2022, oral administration of molnupiravir was completed. On 13-MAR-2022, when the patient was contacted over the phone, the patient said that the alarm had not sounded (bradycardia resolved). Upon internal review, bradycardia was determined to be serious (medically significant). Reporter's comment: Not provided. The reporting physician concluded that bradycardia was related to molnupiravir, and determined the complications (hypertension, dyslipidaemia) and concomitant drugs (DOXAZOSIN, ATENOLOL, AMALUET, AMALUET) to be factors other than molnupiravir. The reporting physician determined bradycardia to be non-serious.

Company's assessment: *Description and dates of events in this case indicate that the patient experienced a transient asymptomatic episode of bradycardia on 9-March which was noted on a pulse oximeter monitoring device and continued molnupiravir administration, completing a full*

treatment course on 12-March. The patient mentioned this event on 17-March (upon further follow up) as having occurred “few days earlier”. As this episode of bradycardia on 9-March was transient/resolved without drug discontinuation, and the patient completed the full 5-day course of molnupiravir on 12-March, it is concluded that the case does not describe a positive de-challenge. In addition, COVID-19 and two of the other suspect medications in this case have bradycardia listed as a known adverse reaction (doxazosin mesylate and atenolol) which further confound causality assessment.

Assessor’s comment:

In spite of the presence of confounders, causality assessment is deemed as “probable” because bradycardia never occurred under concomitant medication and regressed after discontinuation of molnupiravir.

JP-MSD-2203JPN000221J

Information on an 82-year-old male inpatient was obtained from two pharmacists. The patient had the underlying disease/complication of infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a medical history of diabetes and hypertension, and a history of alcohol consumption. The patient had no history of adverse reactions, smoking, or allergies. There “were probably no complications or medical history of heart disease, including bradyarrhythmia (no medical record)”. On 27-FEB-2022, the patient was placed on therapy with molnupiravir capsule 200mg (LAGEVRIO CAPSULES 200MG) 800mg twice every day for infection caused by SARS-CoV-2. Concomitant medications included metformin hydrochloride (METGLUCO), candesartan cilexetil (BLOPRESS, fenofibrate (TRICOR), sitagliptin phosphate hydrate (JANUVIA TABLETS 50MG), ipragliflozin L-proline (SUGLAT), and Juzentaihoto (TSUMURA JUZENTAIHOTO EXTRACT GRANULES FOR ETHICAL USE). On 27-FEB-2022, the patient was diagnosed with COVID-19 (infection caused by SARS-CoV-2), and was admitted to the reporting hospital (Date of diagnosis of COVID-19: 27-FEB-2022). The patient started taking molnupiravir that was prescribed at the reporting hospital on the same day (as described above). There were no adverse reactions upon administration. Heart rate (HR): 55 beats per minute. On 28-FEB-2022, molnupiravir taken after breakfast. Heart rate (HR) decreased to 42/min in the evening, bradycardia symptoms developed (bradycardia developed, hospitalization prolonged for the treatment). Administration of molnupiravir was discontinued due to continued bradycardia. Electrocardiogram HR 42, sinus rhythm, PR interval 212 ms, first-degree atrioventricular block. On the same day at 20:00, heart rate (HR): 55 beats per minute. Bradycardia resolved. At the time of reporting, there was no ECG before or after the start of molnupiravir. There were no other subjective symptoms during bradycardia. There were no other measures or diagnoses that might affect the occurrence of adverse reactions, etc. There was no re- administration of molnupiravir. The reporting pharmacist A's comments: The patient had been taking oral medications other than molnupiravir since before hospitalisation, and no adverse reactions occurred during that time. A causal relationship to molnupiravir cannot be ruled out because the symptoms developed after administration of molnupiravir. The reporting pharmacist A concluded that bradycardia was related to molnupiravir. The reporting pharmacist B did not assess the relationship of bradycardia to molnupiravir.

Company’s assessment: *This patient had bradycardia at baseline (heart rate 55 beats/minute) with a decrease to 42 beats/minute and no reported symptoms. It should be noted that the narrative of this case indicates that the dose of molnupiravir was given in the morning and the patient’s decrease in heart rate occurred several hours later in the evening, while molnupiravir effective half-life is approximately 3 hours suggesting that this event may have occurred at the Cmin of*

molnupiravir. It is also unclear if the first-degree AV block was pre-existent. Causality interpretation is confounded by the timing of occurrence of the event, pre-existing bradycardia, and COVID-19 infection.

Assessor's comment:

Since the exact timepoint of worsening bradycardia was not given and event resolved after discontinuation of molnupiravir, causality assessment is deemed probable.

Additional cases retrieved from Eudravigilance (until 17 November 2022)

RO-NMA-2022-SP45222

Time-to-Onset and Rechallenge matrix table			
Reaction/Event (MedDRA LLT)	Drug	TTO	Rechallenge? / Reaction recurred?
Bradycardia	Lagevrio	2 days	-

Case reference number RO-NMA-2022-SP45222 is a spontaneous case reported by a consumer. From 25-Oct-2022 to 28-Oct-2022, the patient received Lagevrio, lot: CKGKG, 800 mg twice a day for SARS CoV-2 infection. On 27-Oct-2022 the patient developed bradycardia. At the time of reporting, the outcome was: recovering. As a corrective measure: interruption of treatment administration. Concomitant medication: Paracetamol 500 mg.

Assessor's comment:

Possible because of temporal relationship and obviously positive de-challenge, but important information is missing and report is not medically confirmed.

JP-MSD-2208JPN003281JAA

Time-to-Onset and Rechallenge matrix table			
Reaction/Event (MedDRA LLT)	Drug	TTO	Rechallenge? / Reaction recurred?
Dizziness on standing up	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	1 days	no / not applicable
Bradycardia	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	1 days	no / not applicable

Information on a 45-year-old female patient was obtained from a physician. The patient had the underlying disease/complication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and a history of smoking. ^^The patient had no underlying diseases other than smoking. ^^The patient had no medical history. On 17-MAY-2022, the patient was placed on therapy with molnupiravir capsule 200 mg (LAGEVRIO CAPSULES 200 MG), 800 mg 2 times daily ^^orally^^ for SARS-CoV-2 infection. No other concomitant medications were reported. On 15-MAY-2022, sore throat developed (Date of onset of COVID-19 symptoms: 15-MAY-2022). On 17-MAY-2022, the patient was admitted to the ^^Recovery Accommodation Facility^^. Oral administration of molnupiravir was started due to high fever and smoking history (mentioned above). Fever subsided. On 18-MAY-2022, ^^after taking molnupiravir^^ in the morning, the patient complained of bradycardia (52 bpm, around 80 bpm in normal time) and oral molnupiravir was discontinued. It was informed that dizziness on standing up was noted during bradycardia (dizziness on standing up developed). ^^On 19-MAY-2022^^, after discontinuation of molnupiravir, ^^symptom of bradycardia^^ improved (bradycardia was resolving). On 20-MAY-2022, therapy was switched to home care. At the time of reporting, the outcome of dizziness on standing up was unknown. Reporter's comments: ^^The patient had no underlying medical conditions other than smoking, and bradycardia (52 bpm) symptom developed after taking molnupiravir. In addition, since it improved after discontinuation of the drug, it was considered that there was a causal relationship with

molnupiravir. ^^ The reporting physician assessed that bradycardia was related to molnupiravir and that factors other than the drug were the underlying disease. The reporting physician did not assess a causal relationship between dizziness on standing up and molnupiravir. The reporting physician judged bradycardia to be non-serious. The reporting physician did not determine the seriousness of dizziness on standing up. Upon internal review, bradycardia was considered as serious (medically significant).

Assessor's comment:

Probable because of temporal relationship and positive de-challenge.

IT-MINISAL02-880664

Time-to-Onset and Rechallenge matrix table

Reaction/Event (MedDRA LLT)	Drug	TTO	Rechallenge? / Reaction recurred?
Bradycardia	MOLNUPIRAVIR [MOLNUPIRAVIR]	6 days	-
Pericardial effusion	MOLNUPIRAVIR [MOLNUPIRAVIR]	6 days	-

La paziente, un paio di giorni dopo la fine della terapia con la specialità medicinale Lagevrio, manifesta bradicardia (BPM 42). In seguito a negativizzazione, effettua visita cardiologica: ECG da cui si evince ritmo sinusale bradicardico con PR corto; ECOVISION, da cui emerge scollamento sistolico posteriore (max 5.2 mm) non emodinamicamente significativo.

Assessor's comment:

Possible due to temporal relationship, but important information is missing.

Assessor's conclusion on cases:

In total, there are eleven reports for bradycardia, of which four are from Italy and six from Japan. In four cases, causal relationship to molnupiravir was considered probable, because of temporal relationship, missing alternative explanations, and positive de-challenge in two cases. In three additional cases, there was an at least possible causal relationship, and in three cases, relationship was considered unlikely and in one case unclassifiable. Most, but not all of the causally related cases were geriatric patients.

Nonclinical studies

There were no cardiovascular effects (e.g no effects on heart rate) in the oral cardiovascular telemetry study in dogs and in the 28-day oral toxicity study in dogs (highest dose tested in both studies: 50 mg/kg; MOV C_{max} = 8.38 µM, 322-fold the clinical MOV C_{max} of 0.026 µM at the 800 mg Q12H human dose; NHC C_{max} = 54.01 µM, 5-fold the clinical NHC C_{max} of 10.8 µM at the 800 mg Q12H human dose). In addition, in vitro, NHC did not impact activity of heart ion channels, including Cav1.2, HCN4, hERG, KCNQ1/mink, Kir2.1, Kv1.5, Kv4.3/KChIP2, and Nav1.5 channels at all concentrations tested ($\geq$ NHC C_{max} at the 800 mg Q12H human dose), and molnupiravir and NHC did not show off target binding on any targets associated with hemodynamic regulation (e.g adrenergic or muscarinic receptors) at 10 µM (>350-fold the clinical MOV C_{max} of 0.026 µM at the 800 mg Q12H human dose; $\sim$ the clinical NHC C_{max} of 10.8 µM at the 800 mg Q12H human dose) [data on file].

Literature Review

A PubMed search conducted on 03-Aug-2022 using the terms “molnupiravir” or “MK-4482” or “Lagevrio” or “EIDD-2801” and “bradycardia” yielded no results. Additionally, the medical archive sites that publish pre-print articles (such as medRxiv or bioRxiv) have been continuously monitored for reports of molnupiravir efficacy or safety. None of the identified pre-print articles mentioned bradycardia as an adverse event.

Assessor’s comment:

It is acknowledged that the described search strategy does not yield aspects of bradycardia at present. In the overview given by S K et al., no suspect drug interactions are described for molnupiravir.

Reference:

S K SR, P A A, B S, Kalala KP, Pm A, Sabarathinam S. Drug interaction risk between cardioprotective drugs and drugs used in treatment of COVID-19: A evidence-based review from six databases. Diabetes Metab Syndr. 2022 Mar;16(3):102451. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102451. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35279008; PMCID: PMC8898923.

Discussion

COVID-19 has been associated with a broad variety of cardiac manifestations, including sinus bradycardia, relative bradycardia, and bradyarrhythmia. The majority of the reports of bradycardia associated with COVID-19 identified in a literature search of COVID-19 and bradycardia have been in hospitalized patients in whom the occurrence of bradycardia has been reported in up to 25% and has been associated with progression to intubation and mortality [1,2,3,4]. There have been reports of patients with mild or moderate COVID-19 infection and without history of cardiovascular disease presenting with bradycardia that was transient [5,6] and reports of increased odds of COVID-19 patients having sinus bradycardia beyond 30 days of symptoms [7]. Given the wide variety of cardiac and inflammatory manifestations of COVID-19, and the paucity of systematic recording of heart rate and/or ECGs in the outpatient setting, it is likely that asymptomatic bradycardia in the outpatient population is under- reported.

Conclusion

As of 03-AUG-2022, approximately 1.4 million patients are estimated to have received molnupiravir (LAGEVRIO®). The absence of reports of bradycardia in the clinical studies and the small number of reports received in the post-authorization period either lack crucial details or are confounded by other medications and/or COVID-19 infection. Thus, these reports do not support an association between molnupiravir and bradycardia. The Company will continue to monitor reports of bradycardia via routine pharmacovigilance.

Assessor’s comment and updated overall conclusion:

Although reporting quality in the post-marketing setting may be not optimal, and the underlying condition COVID-19 always constitutes an alternative explanation for bradycardia, we consider after thorough assessment of the causality from 11 individual case reports from Eudravigilance that a causal relationship between molnupiravir (lagevrio) and bradycardia is at least a reasonable possibility. In total, there are eleven reports for bradycardia, of which four are from Italy and six from Japan. In four cases, causal relationship to molnupiravir was considered probable, because of temporal relationship, missing alternative explanations, and positive de-challenge in two cases. In three additional cases, there was an at least possible causal relationship, and in three cases, relationship was considered unlikely and in one case unclassifiable. Most, but not all of the causally related cases were geriatric patients.

Therefore, bradycardia should be added in section 4.8 of the SmPC and section 4 of the PIL, respectively with frequency “not known”.

References

- [1] Umeh C, Giberson C, Kumar S, Aseri M, Barve P. A multicenter retrospective analysis on the etiology of bradycardia in COVID-19 patients. *Cureus*. 2022 Jan 16;14(1):e21294.
- [2] Kumar S, Arcuri C, Chaudhuri S, Gupta R, Aseri M, Barve P, et al. A novel study on SARS-COV-2 virus associated bradycardia as a predictor of mortality-retrospective multicenter analysis. *Clin Cardiol*. 2021;44(6):857-62.
- [3] Douedi S, Mararenko A, Alshami A, Al-Azzawi M, Ajam F, Patel S, et al. COVID-19 induced bradyarrhythmia and relative bradycardia: an overview. *J Arrhythm*. 2021;37:888-92.
- [4] Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, Biviano A, Garan H, Goldbarg S, et al. Worldwide survey of COVID-19-associated arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021 Mar;14:e009458.
- [5] Hakami A, Moafa A, Alomaish A, Mashraqi M. Bradyarrhythmia in COVID-19 patients. *Cureus*. 2021 Nov 8;13(11):e19367.
- [6] Eid MM. COVID-19 patient with symptomatic bradycardia. *Vis J Emerg Med*. 2021;22:100920.
- [7] Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022 Mar;28:583-90. Additional material; 12 p.

ANNEX I
BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DEN GEBRAUCH
FÜR
NICHT ZUGELASSENES PRODUKT
Lagevrio (Molnupiravir)
VERFÜGBAR ZUR ANWENDUNG

Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise

Dieses Arzneimittel ist noch nicht vollständig geprüft und noch nicht durch die Europäische Arzneimittel-Agentur oder die zuständige deutsche Bundesoberbehörde zugelassen.

Bei den nachfolgenden Texten handelt es sich um von der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) verabschiedete Texte. Die hier enthaltenen Hinweise können sich nach einer Zulassung von Lagevrio ändern.

Wichtige **zusätzliche Hinweise** des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Anwendung von Lagevrio, die zusätzlich zu den hier enthaltenen Informationen **vor dem Therapiebeginn** und im Zusammenhang mit **neuen Nebenwirkungen (update vom 15. Juli 2022 und xx. Januar 2023)** beachtet werden müssen, erhalten Sie im Internet unter www.bfarm.de/lagevrio-anwender.

1. ARZNEIMITTEL ZUR ANWENDUNG

- **Name des Arzneimittels zur Anwendung:** Lagevrio
- **Wirkstoff(e):** Molnupiravir
- **Darreichungsform:** Kapsel
- **Art der Anwendung:** Zum Einnehmen
- **Stärke:** 200 mg

2. NAME UND ADRESSE DER FIRMA

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

Kontakt in Deutschland:
MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München
Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

Feldfunk

3. ZIELPOPULATION

Lagevrio ist angezeigt zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Siehe Abschnitt 6.

4. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

5. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DEN GEBRAUCH

5.1 Dosierung

- **Dosierungsempfehlung und Dauer der Behandlung**

Die empfohlene Dosis von Lagevrio beträgt 800 mg (vier 200mg-Kapseln) oral alle 12 Stunden über 5 Tage.

Lagevrio sollte sobald wie möglich nach Diagnostizierung von COVID-19 und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn angewendet werden.

- **Spezielle Patientengruppen**

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lagevrio bei Patienten im Alter von unter 18 Jahren sind noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung von Lagevrio erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung von Lagevrio notwendig. Siehe Abschnitt 5.3.

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung von Lagevrio notwendig. Siehe Abschnitt 5.3.

- **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Lagevrio 200 mg Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, die Kapseln im Ganzen zu schlucken und die Kapseln nicht zu öffnen, zu zerbrechen oder zu zerdrücken.

5.2 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 5.11).

5.3 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Molnupiravir bei Menschen mit Leberfunktionsstörung jeglichen Grades vor.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

5.4 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Interaktionsstudien mit Molnupiravir durchgeführt. Basierend auf den begrenzten vorliegenden *In-vitro*-Daten wurden keine substanziellen Risiken für klinisch wichtige Arzneimittelwechselwirkungen bei einer Dosierung von 800 mg Molnupiravir alle 12 Stunden über 5 Tage identifiziert.

5.5 Schwangerschaft und Stillzeit

- **Gebärfähige Frauen**

Gebärfähige Frauen müssen während der Dauer der Behandlung und für 4 Tage nach der letzten Dosis von Lagevrio eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

- **Schwangerschaft**

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Lagevrio bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Orale Verabreichung von Molnupiravir an trächtige Ratten während des Zeitraums der Organogenese führte beim 7,5-Fachen der menschlichen NHC-Exposition bei der für den Menschen empfohlenen Dosis (RHD) zu embryofetaler Sterblichkeit und Teratogenität und beim $\geq 2,9$ -Fachen der menschlichen N-Hydroxy-Cytidin(NHC)-Exposition bei RHD zu reduziertem Wachstum des Fötus.

Orale Verabreichung von Molnupiravir an trächtige Kaninchen während des Zeitraums der Organogenese führte beim 18-Fachen der menschlichen NHC-Exposition bei RHD zu reduziertem Körpergewicht der Föten. Der Sicherheitsabstand bei NOEL zur menschlichen NHC Exposition

beträgt das 0,8-Fach bzw. 6,5-Fache der RHD bei Ratten bzw. Kaninchen. Dennoch wurde maternale Toxizität sowohl bei Ratten als auch bei Kaninchen bei allen Dosierungen beobachtet, bei denen Entwicklungstoxizität auftrat, ein stoffbezogener Effekt kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Anwendung von Lagevrio wird nicht während der Schwangerschaft und nicht bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, empfohlen.

- **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Lagevrio oder einer der Bestandteile von Lagevrio beim Menschen in die Muttermilch übergeht, Auswirkungen auf die Milchproduktion oder einen Einfluss auf den gestillten Säugling hat. Es wurden keine Laktationsstudien mit Molnupiravir bei Tieren durchgeführt.

Wegen der Möglichkeit von unerwünschten Wirkungen von Lagevrio auf den gestillten Säugling sollte das Stillen während der Dauer der Behandlung und für 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis von Lagevrio unterbrochen werden.

- **Fertilität**

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Molnupiravir auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei Ratten gab es keine Auswirkungen auf die weibliche oder männliche Fertilität beim 2- bzw. 6- Fachen der menschlichen NHC-Exposition bei RHD.

5.6 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

5.7 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zu Überdosierungen mit Lagevrio beim Menschen vor. Die Behandlung einer Überdosis mit Lagevrio sollte generelle supportive Maßnahmen, einschließlich die Überwachung des klinischen Zustandes des Patienten, umfassen. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Hämodialyse eine effektive Eliminierung von NHC bewirkt.

5.8 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

5.9 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren.

5.10 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

5.11 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Croscarmellose Natrium

Hydroxypropyl-Cellulose

Magnesiumstearat

Mikrokristalline Cellulose

Gereinigtes Wasser

Kapselhülle:
Hypromellose
Titandioxid
Rotes Eisenoxid

Drucktinte:
Kaliumhydroxid
Schellack
Titandioxid

6. WEITERE INFORMATIONEN

- Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit 800 mg alle 12 Stunden über 5 Tage und 14 Tage nach der letzten Dosis waren Diarrhö (3 %), Übelkeit (2 %), Schwindelgefühl (1 %) und Kopfschmerzen (1 %), alle von Grad 1 (mild) oder Grad 2 (moderat).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Diarrhö, Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Gelegentlich	Ausschlag, Urtikaria

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

- Zusammenfassung relevanter Pharmakologischer Eigenschaften**

Wirkmechanismus

Molnupiravir liegt als Prodrug vor und wird zum Ribonukleosid-Analogon N-Hydroxy-Cytidin (NHC) metabolisiert. NHC verteilt sich in den Zellen und wird dort zum pharmakologisch wirksamen Ribonukleosid-Triphosphat (NHC-TP) phosphoryliert. Der Einbau von NHC-TP in die virale RNA durch die virale RNA-Polymerase führt zu einer Ansammlung von Fehlern im viralen Genom und dadurch zu einer Replikationshemmung. Dieser Mechanismus wird als virale Fehlerkatastrophe (viral error catastrophe) bezeichnet.

Antivirale Aktivität

In Zellkulturversuchen war NHC gegen SARS-CoV-2 aktiv, wobei die Werte für die mittlere effektive Konzentration (EC_{50}) in den Zellkulturen der A-549 Zellen im Bereich zwischen 0,67 und 2,66 μM

und in den Zellkulturen der Vero E6 Zellen zwischen 0,32 und 2,03 µM lagen. NHC zeigte eine ähnliche Aktivität gegen die SARS-CoV-2-Varianten B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) und B.1.617.2 (Delta) mit EC₅₀-Werten von 1,59, 1,77, 1,32 bzw. 1,68 µM.

Resistenz

Studien, die Resistenzen gegenüber NHC bei SARS-CoV-2 in der Zellkultur und in klinischen Studien untersuchen, sind noch nicht abgeschlossen. *In-vitro*-Studien zur Selektion von Resistenzen mit anderen Coronaviren (Murines Hepatitis Virus and MERS-CoV) zeigten eine geringe Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Resistenzen gegenüber NHC. Nach 30 Passagen wurde in der Zellkultur nur eine 2-fache Abnahme der Empfindlichkeit beobachtet und es wurden keine Aminosäure-Substitutionen, die mit NHC-Resistenz assoziiert sind, identifiziert. NHC behielt *in vitro* die Aktivität gegen SARS-CoV-2 und rekombinante Maus-Hepatitis-Viren mit Polymerase-Substitutionen (z. B. F480L, V557L und E802D), die mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir assoziiert sind, was auf fehlende Kreuzresistenz hinweist.

• Zusammenfassung relevanter klinischer Eigenschaften

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinischen Daten basieren auf der Interim-Analyse der Daten von 775 randomisierten Studienteilnehmern der Phase-III-MOVE-OUT-Studie. MOVE-OUT war eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie bei nicht-hospitalisierten erwachsenen Patienten mit laborbestätigter COVID-19-Infektion.

Geeignete Patienten waren nicht gegen SARS-CoV-2 geimpft und hatten einen Symptombeginn innerhalb von 5 Tagen vor Studieneinschluss. Bei Studieneinschluss erhielten die Patienten keinen zusätzlichen Sauerstoff und hatten mindestens einen der im Protokoll gelisteten Risikofaktoren, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (Alter von 60 Jahren oder älter, Diabetes, Adipositas [BMI > 30], chronische Nierenerkrankung, schwere Herzerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder aktive Krebserkrankung). Die Studienteilnehmer wurden 1:1 randomisiert und erhielten für 5 Tage alle 12 Stunden oral 800 mg Lagevrio oder Placebo.

Zum Studienbeginn betrug das mediane Alter 44 Jahre (Spanne: 18 bis 88 Jahre); 14 % der Patienten waren 60 Jahre alt oder älter und 3 % waren über 75 Jahre alt; 52 % der Studienteilnehmer waren männlichen Geschlechts; 52 % waren weißer Hautfarbe, 6 % schwarzer Hautfarbe oder Afro-Amerikaner, 2 % waren asiatischer Abstammung; 58 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung. Neunundvierzig Prozent der Studienteilnehmer erhielten Lagevrio oder Placebo innerhalb von 3 Tagen nach Auftreten der COVID-19-Symptome. Die häufigsten Risikofaktoren waren Übergewicht (77 %), 60 Jahre oder älter (14 %) und Diabetes (14 %). Insgesamt waren Demographie und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsarmen gut ausgeglichen.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse des primären Endpunkts (den Prozentsatz der Studienteilnehmer, die aus jeglichem Grund bis Tag 29 hospitalisiert wurden oder verstarben).

Tabelle 2: Interim-Ergebnisse zur Wirksamkeit bei nicht-hospitalisierten Erwachsenen mit COVID-19

	Lagevrio (N=385)	Placebo (N=377)	Risiko- Differenz*	p-Wert[†]
	n (%)	n (%)	(95% CI)	
Allgemeine Hospitalisierungen oder Todesfälle bis Tag 29[‡]	28 (7,3 %)	53 (14,1 %)	-6,8 (-11,3; -2,4)	0,0012
Hospitalisierung	28 (7,3 %)	52 (13,8 %)		
Tod	0 (0 %)	8 (2,1 %)		
Unbekannt [§]	0 (0 %)	1 (0,3 %)		

* Risiko-Differenz von Molnupiravir – Placebo basierend auf der Miettinen/Nurminen Methode und nach Zeit des COVID-19 Symptombeginns (≤ 3 Tage vs. > 3 [4 - 5] Tage) stratifiziert. Relative Risikoreduktion von Molnupiravir verglichen mit Placebo beträgt 52 % (95% KI: 33%, 80%) basierend auf der Cochran-Mantel-Haenszel Methode und nach Zeit des COVID-19 Symptombeginns (≤ 3 Tage vs. > 3 [4 - 5] Tage) stratifiziert.

[†] 1-seitiger p-Wert

[‡] Definiert als ≥ 24 Stunden Akutversorgung im Krankenhaus oder einer Einrichtung zur Akutversorgung (z. B. Notaufnahme).

[§] Studienteilnehmer mit unbekanntem Status zu Tag 29 wurden in der Wirksamkeitsanalyse als Outcome mit allgemeiner Hospitalisierung oder Tod gewertet.

Hinweis: Alle Studienteilnehmer, die bis Tag 29 verstarben, wurden vor ihrem Tod hospitalisiert.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit waren konsistent zwischen den Subgruppen, einschließlich Alter (> 60 Jahre), risikobedingende Erkrankungen (z. B. Adipositas, Diabetes) und SARS-CoV-2-Varianten. In der Subgruppe der Studienteilnehmer, die zu Studienbeginn positiv auf SARS-CoV-2-Antikörper getestet wurden (etwa 18 %; was auf eine aktuelle oder frühere Infektion hinweist), gab es keinen Unterschied im Hinblick auf den primären Endpunkt zwischen Molnupiravir- und Placebo-Gruppe.

7. BEDINGUNGEN FÜR DIE ÜBERWACHUNG DER SICHERHEIT

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 6.

Stand: 19.11.2021



Hinweise für den Anwendenden (Update vom xx. Januar 2023)

Lagevrio 200 mg Hartkapseln
Wirkstoff: Molnupiravir

Dieses Arzneimittel ist hinsichtlich seiner pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit noch nicht vollständig geprüft und noch nicht durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) oder das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugelassen. Nachfolgende Hinweise erteilt das Bundesministerium für Gesundheit, welches das Arzneimittel vor seiner Zulassung zur Sicherstellung der medizinischen Versorgung der Bevölkerung zur Verfügung stellt. Diese wurden vom BfArM geprüft. Sie können sich nach einer Zulassung von Lagevrio ändern und wurden **zuletzt am xx. Januar 2023 um eine weitere Nebenwirkung ergänzt.**

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Siehe unten **Meldung von Nebenwirkungen**.

Wichtige Informationen vor der Einnahme von Lagevrio

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen eine Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion vorliegt.
- Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.
- Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.
- Lagevrio kann Schwindelgefühl hervorrufen, das Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann.
- **Wenn Sie eine gebärfähige Frau sind, müssen Sie vor der Einleitung der Therapie einen Schwangerschaftstest durchführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind.**
- **Lagevrio darf nicht eingenommen werden, wenn Sie schwanger sind.**
- **Lagevrio darf nicht eingenommen werden, wenn Sie eine gebärfähige Frau sind, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet.**
- **Unterbrechen Sie das Stillen während der Dauer der Behandlung und 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis von Lagevrio.**
- Wenn Sie weitere Fragen zu diesem Arzneimittel haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Gelöscht: 15

Gelöscht: Juli

Gelöscht: 2

Gelöscht: 15

Gelöscht: Juli

Gelöscht: 2022

Gelöscht: den Abschnitt zu

Gelöscht: en

Dosierung und Einnahme

Gelöscht: 3

Sie sollten mit der Einnahme von Lagevrio **innerhalb von 5 Tagen** nach dem Einsetzen von COVID-19-Symptomen beginnen.

Empfohlene Dosis und Art der Einnahme

- Nehmen Sie vier 200 mg Kapseln Lagevrio (insgesamt 800 mg), jeweils morgens und abends (alle 12 Stunden) an 5 aufeinanderfolgenden Tagen ein.
- Schlucken Sie die Kapsel als Ganzes (die Kapseln nicht öffnen, zerbrechen oder zerdrücken) mit ausreichend Flüssigkeit.
- Dieses Arzneimittel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Einnahme größerer Menge von Lagevrio, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Lagevrio eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.

Maßnahmen, wenn Sie die Einnahme von Lagevrio vergessen oder ausgelassen haben

- Es ist wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels vergessen oder auslassen.
- Wenn Sie innerhalb von 10 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese sobald wie möglich ein. Nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit.
- Wenn Sie später als 10 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die verpasste Dosis nicht mehr ein. Nehmen Sie stattdessen die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, um eine verpasste Dosis auszugleichen.
- Wenn Sie nicht sicher sind, was Sie tun sollen, rufen Sie Ihren Arzt oder Apotheker an.

Schwangerschaft und Stillzeit

Lagevrio darf nicht in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, angewendet werden.

Tierstudien mit Molnupiravir haben schädliche Effekte auf das ungeborene Tier gezeigt. Lagevrio wurde in der Schwangerschaft nicht untersucht und es ist nicht bekannt, ob Lagevrio Ihrem Baby schadet, wenn Sie schwanger sind.

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, während Sie Lagevrio einnehmen und 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis. Da die Wirksamkeit von hormonellen Verhütungsmitteln unter Molnupiravir-Behandlung nicht untersucht wurde, sollten Barrieremethoden (z.B. Kondom) als zusätzliche Form der Empfängnisverhütung angewendet werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Methode zur Empfängnisverhütung. Zudem wird Ihr Arzt Sie vor Behandlungsbeginn mit Lagevrio über das Risiko für das ungeborene Baby aufklären und Sie bitten, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind.

Männer sollten während der Behandlung mit Lagevrio und für 3 Monate danach kein Kind zeugen.

Wenn Sie stillen oder planen, zu stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen. **Sie sollten das Stillen während der Dauer der Behandlung und 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis von Lagevrio unterbrechen.** Das liegt daran, dass nicht bekannt ist, ob Lagevrio in die Muttermilch übergeht und an das Baby weitergegeben wird.

Nebenwirkungen

Gelöscht: 3

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit 800 mg alle 12 Stunden über 5 Tage und 14 Tage nach der letzten Dosis waren Diarrhö (3 %), Übelkeit (2 %), Schwindelgefühl (1 %) und Kopfschmerzen (1 %), alle von Grad 1 (mild) oder Grad 2 (moderat).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
<u>Nicht bekannt</u>	Anaphylaxie*
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
<i>Herzerkrankungen</i>	
<u>Nicht bekannt</u>	<u>Bradykardie</u>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Diarrhö, Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Gelegentlich	Ausschlag, Urtikaria (einschließlich Angioödem)

Gelöscht: Unbekannt

*Es wurde Fälle von Anaphylaxie berichtet. Wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, sollen die Einnahme unverzüglich abgebrochen und geeignete Medikamente gegeben und/oder eine Supportivtherapie eingeleitet werden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der britischen Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen.

Feldfunktion geändert

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit • 11055 Berlin

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

Per E-Mail

Ministerialdirigent

Leiter der Unterabteilung 11
Arzneimittel

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn

POSTANSCHRIFT 53107 Bonn

TEL +49 (0)30 18 441-1100

FAX +49 (0)30 18 441-1742

E-MAIL @bmg.bund.de

111-41021/Molnupiravir

Bonn, 2. Januar 2023

**Lagevrio® - Aktualisierung der Produktinformationen aufgrund eines Signals zu Bradykardie
Ihr Bericht vom 30.12.2022**

Den vorgeschlagenen Änderungen und dem geplanten Vorgehen wird zugestimmt.

Im Auftrag

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 08.07.2022 15:19:30
Betreff: WG: Erlass-Daten zur Wirksamkeit COVID-19-Therapeutika bei neuen Virusvarianten, insb. BA.1, 2, 4, 5: Molnupiravir Frist 8.07.2022

Folgt in eGov.

VG



Von: 11 BMG <11@bmg.bund.de>
Gesendet: Freitag, 8. Juli 2022 15:02
An: Leitung <Leitung@bfarm.de>
Cc: 114 BMG <114@bmg.bund.de>; COVID-19-vaccines <COVID-19-vaccines@bmg.bund.de>; 1 BMG <1@bmg.bund.de>
Betreff: Erlass-Daten zur Wirksamkeit COVID-19-Therapeutika bei neuen Virusvarianten, insb. BA.1, 2, 4, 5: Molnupiravir Frist 8.07.2022

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie den o.g. Erlass sowie nachstehende E-Mail mit der Bitte um Bearbeitung bis **13. Juli 2022**.

Viele dankende Grüße

i.A.



Unterabteilungsleiter 11
Arzneimittel

Rochusstraße 1, 53123 Bonn
Postanschrift: 53107 Bonn
Tel. +49 (0)228 99441-
Fax +49 (0)228 99441-1742

@bmg.bund.de
www.bundesgesundheitsministerium.de
www.twitter.com/BMG_Bund
www.facebook.com/BMG.Bund

Hinweis zu externen Links:

Auf Art und Umfang der übertragenen bzw. gespeicherten Daten hat das BMG keinen Einfluss.

Der Schutz Ihrer Daten ist uns wichtig. Nähere Informationen zum Umgang mit personenbezogenen Daten im BMG können Sie der Datenschutzerklärung auf <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/datenschutz.html> entnehmen.

Before printing, think about ENVIRONMENTAL responsibility

Von: [REDACTED]

Gesendet: Freitag, 8. Juli 2022 13:49:20 (UTC+01:00) Amsterdam, Berlin, Bern, Rom, Stockholm, Wien

An: [REDACTED]; 11 BMG; [REDACTED] -UAL -11 BMG

Cc: COVID-19-vaccines; 1 BMG; [REDACTED]

Betreff: Daten zur Wirksamkeit COVID-19-Therapeutika bei neuen Virusvarianten, insb. BA.1, 2, 4, 5: Molnupiravir

Sehr geehrter [REDACTED]

Hier die zusammengestellten Daten zur Wirksamkeit von Molnupiravir bei neuen Virusvarianten, insb. BA.1, 2, 4, 5

Omikron BA.1- und BA.2-Varianten

In der klinischen Phase-3-Studie MOVE-OUT (MK-4482-002), die im Zeitraum vom 7. Mai bis 2. Oktober 2021 durchgeführt wurde, dominierten die Delta-, Gamma- und Mu-Varianten von SARS-CoV-2. Die Rekrutierung der Studie wurde vor dem Auftreten der Omikron-Varianten abgeschlossen. Es liegen In-vitro-Daten aus mehreren Zellkulturexperimenten vor, die die antivirale Aktivität von Molnupiravir gegen Omikron-Unterlinien, einschließlich BA.1.1.529 (BA.1 und BA.2), belegen [Tabelle]. Insgesamt zeigte Molnupiravir/NHC eine ähnliche antivirale Aktivität gegen alle untersuchten SARS-CoV-2-Varianten, einschließlich mehrerer Omikron-Isolate. Bemerkenswert ist, dass sich die mittleren Werte der halben maximalen Hemmkonzentration (IC₅₀) zwischen den unten aufgeführten Studien aufgrund der unterschiedlichen verwendeten Zellkulturlinien und der verwendeten Assay-Methoden unterscheiden. Zusätzlich zu den In-vitro-Studien zeigte Molnupiravir auch Aktivität gegen die Omikron-Variante BA.1 in einem Hamster-Infektionsmodell (Rosenke et al, 2022 <https://doi.org/10.1101/2022.02.22.481491>).

Tabelle. Antivirale Aktivität von Molnupiravir und NHC gegen SARS-CoV-2-Varianten

Study	Cell Type	SARS-CoV-2 Variant	Molnupiravir IC ₅₀ (μM)	NHC IC ₅₀ (μM)
Vangeel et al, 2022 doi: 10.1038/s41422-022-00619-9	Vero E6-GFP	Alpha	3.6	2.3
		Omikron	1.9	ND
Bojkova et al, 2022 doi: 10.1038/s41422-022-00619-9	Caco-2	Delta	ND	0.81
		Omikron-1 ^a	ND	3.87
		Omikron-2 ^a	ND	2.85
	Calu-3	Delta	ND	0.40
		Omikron-1 ^a	ND	0.94
		Omikron-2 ^a	ND	0.71
Dabrowska et al, 2021 https://doi.org/10.1101/2021.12.21.473268	A549 (ACE2/TMPRSS2)	Delta	1.3	0.17
		Omikron	0.23	0.07
Rosales et al, 2022 https://doi.org/10.1101/2022.01.17.476685	HeLa	Delta	ND	12.8
		Omikron	ND	10.4
	Vero E6/TMPRSS2	Delta	ND	1.81
		Omikron	ND	0.25
Takashita et al, Jan 26 2022 DOI: 10.1056/NEJMc2119407	Vero E6/TMPRSS2	Delta	ND	0.83
		Omikron (B.1.1.529)	ND	0.43
Takashita et al, Mar 09 2022 DOI: 10.1056/NEJMc2201933	Vero E6/TMPRSS2	Omikron BA.2 ^b	ND	0.67 ± 0.22
Ohashi et al., 2022 https://doi.org/10.1101/2022.02.27.48214	Vero E6/TMPRSS2	Delta	ND	0.28
		Omikron (BA.1)	ND	0.34
		Omikron (BA.2)	ND	0.46
Li et al, 2022 doi: 10.1038/s41422-022-00618-w.	Calu-3	WT	1.97	ND
		Omikron	0.76	ND

B.1.1.529=SARS-CoV-2 Omikron variant; IC₅₀=half-maximal inhibitory concentration; GFP=green fluorescent protein; GISAID=Global Initiative on Sharing All Influenza Data; ID=identification; ND=not determined; NHC=N-hydroxycytidine; SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus 2; USA=United States of America; WT=wild-type.

- a. SARS-CoV-2 Omikron (B.1.1.529) isolates Omikron 1 = FFM-SIM0550/2021, EPI_ISL_6959871, GenBank ID OL800702; and Omikron 2 = FFM-ZAF0396/2021, EPI_ISL_6959868, GenBank ID OL800703).
- b. SARS-CoV-2 Omikron BA.2 isolate hCoV-19/Japan/UT-NCD1288-2N/2022 (NCD1288) = GISAID EPI_ISL_9595604.

Omikron BA.4- und BA.5-Varianten

In-vitro-Daten über die antivirale Aktivität von NHC gegen die Omikron-Varianten BA.4 und BA.5 liegen noch nicht vor. Basierend auf dem Wirkmechanismus von Molnupiravir wird erwartet, dass es seine antivirale Aktivität gegen die neu entstehenden Omikron-Subtypen BA.4 und BA.5 beibehält. Es wurden Arbeiten eingeleitet, um In-vitro-Daten für NHC gegen die Omikron-Varianten BA.4 und BA.5 zu generieren, und MSD wird die Ergebnisse bekannt machen, sobald sie verfügbar sind.

Real World Evidence

Weiterhin wurden kürzlich klinische Wirksamkeitsdaten von Molnupiravir, aus Zeiträumen als die Omikron-Varianten bereits vorherrschend waren, als Preprint-Manuskripte oder als Poster von Kongressen veröffentlicht. Diese Daten, die auf Anfrage zur Verfügung stehen, waren weitgehend positiv, wenn man die Ergebnisse zwischen COVID-19-Patienten vergleicht, die mit Molnupiravir behandelt wurden und solchen, die keine antivirale Behandlung erhielten. Diese Berichte liegen aus Hongkong, den USA, dem Vereinigten Königreich, Spanien, Italien und Polen vor.

Wenn Sie noch weitere Fragen haben, können Sie sich jederzeit an uns wenden.
Wir wünschen Ihnen ein schönes Wochenende

Herzliche Grüße

Director Medical Affairs Infectious Disease

MSD Sharp & Dohme GmbH
A. Levelingstr. 4a I 81673 München
M. +49-172-8591 852
[msd.de](https://www.msd.de)



Von: [REDACTED] <[\[REDACTED\]@msd.de](mailto:[REDACTED]@msd.de)>

Gesendet: Montag, 27. Juni 2022 21:08

An: 11 BMG <11@bmg.bund.de>; [REDACTED] -UAL 11 BMG <[\[REDACTED\]@bmg.bund.de](mailto:[REDACTED]@bmg.bund.de)>

Cc: COVID-19-vaccines <COVID-19-vaccines@bmg.bund.de>; 1 BMG <1@bmg.bund.de>; [REDACTED]

Betreff: RE: Daten zur Wirksamkeit COVID-19-Therapeutika bei neuen Virusvarianten, insb. BA.1, 2, 4, 5

Lieber [REDACTED],

vielen Dank für Ihre Email. Wir stellen Ihnen sehr gerne die gewünschten Daten zusammen und schicken Ihnen diese in den nächsten Tagen zu.

Beste Grüße,

Mehrdad Doustdar
Executive Director
Business Unit Hospital & Specialty
Levelingstrasse 4a

81673 München
Mobile: +43 664 133 78 07
E-Mail: [REDACTED]@msd.de



[MSD.de](https://www.msd.de)



From: 11 BMG <11@bmg.bund.de>
Sent: Monday, June 27, 2022 3:28 PM
To: [REDACTED]@msd.de
Cc: COVID-19-vaccines <COVID-19-vaccines@bmg.bund.de>; 11 BMG <11@bmg.bund.de>; 1 BMG <1@bmg.bund.de>
Subject: Daten zur Wirksamkeit COVID-19-Therapeutika bei neuen Virusvarianten, insb. BA.1, 2, 4, 5

EXTERNAL EMAIL – Use caution with any links or file attachments.

Sehr geehrter [REDACTED]

die oralen antiviralen Arzneimittel sind eine zentrale Säule des Herbstkonzepts zum Schutz vulnerabler Gruppen bei einer neuen Infektionswelle.

Wir bitten Sie daher um Übermittlung von Daten zur Wirksamkeit von Lagevrio® gegen neue Virusvarianten, insbesondere gegen BA.1, BA.2, BA.4 und BA.5.

Vielen Dank und mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

[REDACTED]
Unterabteilungsleiter 11

Arzneimittel
Bundesministerium für Gesundheit

Rochusstraße 1, 53123 Bonn

Postanschrift: 53107 Bonn
Tel. +49 (0)228 99441-[REDACTED]
Fax +49 (0)228 99441-1742
[REDACTED]@bmg.bund.de
www.bundesgesundheitsministerium.de
www.twitter.com/BMG_Bund
www.facebook.com/BMG.Bund

Hinweis zu externen Links:
Auf Art und Umfang der übertragenen bzw. gespeicherten Daten hat das BMG keinen Einfluss.

Der Schutz Ihrer Daten ist uns wichtig. Nähere Informationen zum Umgang mit personenbezogenen Daten im BMG können Sie der Datenschutzerklärung auf <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/datenschutz.html> entnehmen.

Datenschutzhinweis: Bitte beachten Sie, dass personenbezogene Daten zur Behandlung dieses Vorgangs aufgenommen werden können.

Diese werden von MSD gemäß den gesetzlichen Bestimmungen der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO) sowie des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) streng vertraulich behandelt. Weitere Informationen hierzu finden Sie in unserer Datenschutzerklärung unter www.msd.de/datenschutz
Diese Email wird von einem Unternehmen der deutschen MSD-Gruppe versandt. Hierzu gehören folgende Vertriebsunternehmen:

Humanarzneimittel:

MSD Sharp & Dohme GmbH, Levelingstr. 4a, 81673 München

HR München B 6194

Geschäftsführer: Chantal Friebertshäuser (Vorsitzende),

Jutta König

Aufsichtsratsvorsitzende: Gabriele Grom

Tierarzneimittel:

Intervet Deutschland GmbH, Feldstr. 1a, 85716 Unterschleißheim;

HR München B 138151

Geschäftsführer: Jan Nemec

Weitere Unternehmen der deutschen MSD-Gruppe siehe <http://www.msd.de/impressum/>



Bundesministerium
für Gesundheit



Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

per E-Mail

Ministerialdirigent

Leiter der Unterabteilung 11
Arzneimittel

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn

POSTANSCHRIFT 53107 Bonn

TEL +49 (0)30 18 441-1100

FAX +49 (0)30 18 441-1742

E-MAIL @bmg.bund.de

114-42002-05

Berlin, 8. Juli 2022

**Daten zur Wirksamkeit COVID-19-Therapeutika bei neuen Virusvarianten;
insbesondere BA 1, 2, 4, 5: Molnupiravir**

Die als Anlage beigefügte E-Mail von MSD mit den Daten zur Wirksamkeit von Molnupiravir bei neuen Virusvarianten, insbesondere BA. 1, 2, 4, 5, übersende ich mit der Bitte um Auswertung und Einschätzung.

Ihren Bericht erbitte ich bis **zum 13. Juli 2022** auch an das Referatspostfach 114@bmg.bund.de.

Im Auftrag

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: [REDACTED]
[REDACTED] 2 BfArM <2@bfarm.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 34 <34@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 28.11.2023 11:15:31
Betreff: WG: GZ N2.00.01.00/0027#0337-0002 BMG 231128 Bericht
BfArM_PEI_Long COVID_Zweiter Runder Tisch am 04.12.23

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

gerne hiermit für Sie vorab zur Kenntnis, diese E-Mail wird im Anschluss auch zum Vorgang in die eGOV eingepflegt.

Viele Grüße
[REDACTED]

P.03
Raum: A1.E6.07
Tel.: 3219

-----Ursprüngliche Nachricht-----

Von: Leitung <leitung@pei.de>
Gesendet: Dienstag, 28. November 2023 11:02
An: '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; 114@bmg.bund.de
Cc: [REDACTED]@pei.de>; Leitung <Leitung@bfarm.de>
Betreff: GZ N2.00.01.00/0027#0337-0002 BMG 231128 Bericht BfArM_PEI_Long COVID_Zweiter
Runder Tisch am 04.12.23

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen gemeinsamen Bericht von BfArM und PEI zum og. Thema.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

[REDACTED]
Leitungsbüro

--

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Federal Institute for Vaccines and
Biomedicines Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Phone +49 6103 77 1000
Fax +49 6103 77 1240
E-Mail: Leitung@pei.de<mailto:Leitung@pei.de> or Director@pei.de<mailto:Director@pei.de>
>> www.pei.de<http://www.pei.de/>

Das Paul-Ehrlich-Institut ist eine Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für
Gesundheit.

The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health.

[image001]

Die Präsidenten

BfArM Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An das
Bundesministerium für Gesundheit
53107 Bonn

Ansprechpartner/in BfArM:

Ansprechpartner/in PEI: Dr. J. Müller-Berghaus
Telefon BfArM: +49 (0) 228 99 307-3219
Telefon PEI: +49 (0) 6103 77-2064
Fax BfArM: +49 (0) 228 99 307-5514
Fax PEI: +49 (0) 6103 77-1234

Per E-Mail an: 11@bmg.bund.de
114@bmg.bund.de

Unser Zeichen BfArM: 10-2023-49003
Unser Zeichen PEI: N2.00.01.00/0027#0337

28.11.2023

Long-COVID – aktuelle klinische Prüfungen, Bewertung Off-Label-Therapie

hier: Zweiter Runder Tisch Long COVID am 4. Dezember 2023

Erlass vom: 21.11.2023 Geschäftszeichen: 114-40900

Berichterstatter:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zu oben genanntem Erlass berichten das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wie folgt:

Beim PEI sind keine Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung zum Krankheitsbild Long- bzw. Post-COVID eingegangen. Weiterhin liegen dem PEI keine Informationen über Off-label-Anwendung und dementsprechend auch kein Hinweis auf Lieferengpässe vor.

Aktueller Sachstand der klinischen Prüfungen mit folgenden Wirkstoffen:

BC007

Für die beiden laufenden Studien mit den Titeln "A prospective, double-blind, randomised, parallel group, placebo controlled, multicentre, Phase II study to investigate the efficacy, GPCR autoantibody neutralising effect, safety, and tolerability of BC 007 in participants with long COVID" und "Prospective, explorative, randomized, controlled, double-blind, cross-over phase IIa clinical trial to investigate safety and tolerability as well as potential clinical effects of BC007

in patients with post-COVID syndrome” kann das BfArM ergänzend zum Bericht vom 5. September 2023 (BfArM Geschäftszeichen 10-2023-36524, PEI Geschäftszeichen N2.00.01.00/0027#0329) mitteilen, dass die Studie läuft und Patienten behandelt werden.

Vericiguat (Verquvo®)

Für die laufende Studie mit dem Titel “A parallel-group treatment, phase 2a, double-blind, placebo-controlled 2-arm study to show improvement of physical function in SF-36 (SF-36-PF) in participants treated with Vericiguat compared to placebo tablets in male and female participants aged 18-50 years with post-COVID-19 syndrome without (PCS) or with (PCS/CFS) fulfillment of ME/CFS criteria (VERI-LONG)” kann das BfArM ergänzend zum Bericht vom 5. September 2023 (BfArM Geschäftszeichen 10-2023-36524, PEI Geschäftszeichen N2.00.01.00/0027#0329) mitteilen, dass die Studie läuft und Patienten behandelt werden.

Einschätzung zur Therapie von Long-COVID mit Vericiguat

Es sind keine Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien bekannt.

Iloprost (Ventavis®)

Für die laufende Studie mit dem Titel “Acute effect of iloprost (Ventavis®) inhalation in patients with exercise-induced pulmonary hypertension after a COVID-19 infection” kann das BfArM ergänzend zum Bericht vom 5. September 2023 (BfArM Geschäftszeichen 10-2023-36524, PEI Geschäftszeichen N2.00.01.00/0027#0329) mitteilen, dass noch kein Patient rekrutiert wurde.

Einschätzung zur Therapie von Long-COVID mit Iloprost

Es sind keine Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien bekannt.

Prednisolon/ B-Vitamin-Komplex

Für die laufende Studie mit dem Titel “Prednisolone and vitamin B1, B6, and B12 in patients with Post-COVID-19-Syndrome (PC19S) – a randomized controlled trial in primary care” kann das BfArM ergänzend zum Bericht vom 5. September 2023 (BfArM Geschäftszeichen 10-2023-36524, PEI Geschäftszeichen N2.00.01.00/0027#0329) mitteilen, dass die Studie läuft und Patienten behandelt werden.

Methylprednisolone

Für die laufende Studie mit dem Titel “Phase 2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of methylprednisolone versus placebo in patients with cognitive deficits in post-COVID-19 syndrome (PCS) – PoCoVIT” liegen dem BfArM keine neuen Erkenntnisse vor als die, die im Bericht vom 5. September 2023 (BfArM Geschäftszeichen 10-2023-36524, PEI Geschäftszeichen N2.00.01.00/0027#0329) übermittelt wurden (Die klinische Prüfung wird ausschließlich in Deutschland durchgeführt und wurde am 21.06.2023 vom BfArM genehmigt, Rekrutierung begann am 15.09.2023.).

Für die oben genannten klinischen Prüfungsstudien sind bisher keine Ergebnisse verfügbar.

Das BfArM kann weiter berichten, dass keine neuen klinischen Prüfungen zur Genehmigung in der Indikation Post- oder Long-COVID seit dem Bericht vom 5. September 2023 (BfArM Geschäftszeichen 10-2023-36524, PEI Geschäftszeichen N2.00.01.00/0027#0329) eingereicht bzw. bewertet wurden.

Einschätzung der Therapieansätze von Prof. Scheibenbogen/Prof. Schieffer:

Zu den Therapieansätzen, die von Frau Prof. Dr. Scheibenbogen und Herrn Prof. Dr. Schieffer vorgeschlagen oder genutzt werden, teilen beide Bundesoberbehörden mit, keine neuen Informationen erhalten zu haben, die nicht bereits Gegenstand vorheriger Berichte waren.

Long-COVID: Aktuelle Daten zu Paxlovid

In einer aktuellen Publikation aus Oktober 2023 (1) wurden neue Daten zur Effektivität des Wirkstoffs Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid[®]) gegen die Entwicklung von Post-COVID (auch bekannt als Long-COVID) nach einer SARS-CoV-2-Infektion veröffentlicht. In dieser Studie wurden retrospektiv Daten der Veterans Health Administration (VHA, USA) ausgewertet. Dabei wurde in der Analyse der Daten eine randomisierte kontrollierte Studie nachempfunden. Die analytische Kohorte umfasst 9.593 nicht-hospitalisierte, meist männliche (85,8 %), geimpfte (82,8 %), weiße (62,6 %), im Median 66,0 Jahre alte, erwachsene Patienten, die im Zeitraum vom 01. Januar bis 31. Juli 2022 erstmalig positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden (per Antigen- oder PCR-Test), ein hohes Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung haben und während der Infektionszeit mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid[®]) behandelt wurden. Als Kontrollgruppe wurde eine identische Anzahl an unbehandelten vergleichbaren Patienten herangezogen. Die antivirale Behandlung der Patienten startete zwischen 0 - 5 Tagen nach ihrem positiven Testergebnis. Als primäre Endpunkte wurde die Inzidenz von 31 in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen Post-COVID-/Long-COVID-Symptomen ausgewertet, die im Beobachtungszeitraum zwischen Tag 31 - 180 auftraten.

Die kombinierte Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von Post-COVID-/Long-COVID-Symptomen zwischen mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid[®]) behandelten und unbehandelten Patienten. Die einzige Ausnahme ist das kombinierte Risiko für venöse Thromboembolien und Lungenembolien, welches um 0,29 % geringer in der Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid[®])-Gruppe ist.

Beurteilung der Studiendaten:

Die Ergebnisse liefern einen Hinweis darauf, dass eine Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid[®]) während der Infektionsphase eine folgende Erkrankung mit Long-COVID-Symptomen nicht verhindern kann. Ob diese Ergebnisse auch über die hier beobachtete Studienpopulation von mehrheitlich älteren, männlichen, weißen Patienten hinaus getroffen werden kann, ist anhand der vorhandenen Daten nicht zu sagen. Obwohl Long-COVID in allen Altersgruppen auftreten kann, wurde die höchste Prävalenz in der Altersgruppe zwischen 36 - 50 Jah-

ren und überwiegend bei Frauen beobachtet (2). Diese Patientenpopulation ist in der hier vorliegenden Studie nicht repräsentativ vertreten.

Die Forscher nutzen für die Auswertung der Symptome eine Eingruppierung in Symptomklassen und einen Beobachtungszeitraum von 31 - 180 Tagen nach der antiviralen Behandlung. Prinzipiell sind die hier genutzten Symptomklassen und der Beobachtungszeitraum von 180 Tagen mit anderen Studien vergleichbar. Laut der WHO wird Long-COVID definiert als *das Fortbestehen oder die Entwicklung neuer Symptome drei Monate nach der ersten SARS-CoV-2-Infektion, wobei diese Symptome mindestens zwei Monate lang anhalten, ohne dass eine andere Erklärung vorliegt* (3). Die vorgelegten Daten der Studie zeigen nicht auf, welche der analysierten Symptome nach der initialen Infektion fortbestanden haben und welche Symptome nach drei Monaten neu entwickelt wurden. Auch über den Schweregrad der Symptome sind keine Informationen vorhanden. Bezüglich der genutzten Symptomklassen ist anzumerken, dass die Hypothesen zur Pathophysiologie von Long-COVID davon ausgehen, dass unter anderem aktive Virus-Reservoirs nach der akuten Infektionsphase im Körper verbleiben und Symptome hervorrufen können (4). Viruspartikel wurden nach einer SARS-CoV-2-Infektion unter anderem in Nervenzellen und im Gehirn beschrieben (5). Entsprechend kann insbesondere die Analyse von neuropsychiatrischen Symptomen, hervorgerufen u. a. durch neuroinflammatorische und neurodegenerative Ereignisse (6), bei klinischen Studien mit antiviralen Medikamenten von Bedeutung sein. In der hier vorliegenden Studie wurden zwar neurologische sowie Symptome bzgl. der mentalen Gesundheit analysiert, weitergehende Untersuchungen in Bezug auf diese Symptome wie Intensität, Dauer, Auftreten von Symptomclustern etc. wurden nicht berichtet.

Eine Reihe von Limitationen sind weitergehend zu beachten. Es wurden ausschließlich Daten von Patienten mit einer initialen SARS-CoV-2-Infektion analysiert. Inwiefern die Daten auf re-infizierte Patienten anzuwenden sind, ist unklar. Es wurden ausschließlich nicht hospitalisierte Patienten in die Studie aufgenommen, wodurch innerhalb der Risikopopulation auf vermeintlich gesündere Patienten selektiert wurde. Es ist unklar, wie genau die Dokumentation der Daten/Symptome der Patienten erfolgt ist, per Selbsteinschätzung oder per ärztlicher Diagnostik. Des Weiteren wurde der Beginn der Symptomatik in der elektronischen Patientenakte, welche die Basis für die analysierten Daten darstellt, nicht durchgehend erfasst.

In einer im März 2023 veröffentlichten Publikation wurden bereits retrospektiv Daten des US Department of Veteran Affairs von mit SARS-CoV-2 positiv getesteten und mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) behandelten Patienten ausgewertet (7). Hier wurde ein signifikanter Unterschied im Risiko des Auftretens in 10 von 13 beobachteten Post-COVID/Long-COVID Symptomen im Vergleich zu unbehandelten Patienten gesehen. Im Unterschied wurden in der Studie von März 2023 mit 35.717 Patienten, im Vergleich zu der hier berichteten Studie aus Oktober 2023 mit 9.593 Patienten, mehr Patienten in die Studie aufgenommen und entsprechend ein größerer Datensatz analysiert, wodurch Unterschiede zwischen der Studien- und Kontrollgruppe besser detektiert werden können. Außerdem wurden sowohl re-infizierte als auch mit SARS-CoV-2-Infektion hospitalisierte Patienten und damit eine gegebenenfalls kränkere Patientenpopulation eingeschlossen.

Eine im Oktober 2023 publizierte retrospektive Studie zur Effektivität von antiviraler Therapie in älteren Patienten untersuchte das Auftreten von 11 Post-COVID-/Long-COVID-Symptomen (8). Hier wurden ausschließlich Patienten ab 65 Jahren oder älter untersucht, die im Zeitraum von Januar bis September 2022 mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid[®]) oder Molnupiravir (Lagevrio[®]) behandelt wurden. Die Methodik dieser Studie offenbart größere Unterschiede und einige methodische Schwächen gegenüber den zuvor zitierten Studien. Unter anderem ist eine gesicherte Diagnose von COVID-19 kein Aufnahmekriterium. Ebenso sind deutlich weniger Details der Studie berichtet, wodurch die Bewertung erschwert wird. Die Studie basiert jedoch bei der analytischen Kohorte auf einer sehr großen Zahl von Patienten (> 430.000), die Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid[®]) erhielten und im Geschlechterverhältnis waren mehr Frauen (59%) als Männer (14%) eingeschlossen. Die Studie stellte eine Risikoreduktion von 2,7 % bei mit Paxlovid-behandelten Patienten (0,8 % für Molnupiravir) im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe fest.

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Datenlage bezüglich der Effektivität einer Prophylaxe von Long-COVID-Symptomen durch eine Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid[®]) während der Infektionsphase unklar ist. Bei allen hier zitierten Studien handelt es sich um retrospektive Kohortenstudien, die trotz ihrer Größe anfälliger für systematische Verzerrungen sind als prospektiv angelegte Studien. Die Ergebnisse divergieren teilweise und geben kein eindeutiges Bild ab. Die in der Forschungsgemeinschaft weitestgehend akzeptierte Meinung, dass die verschiedenen Post-COVID-/Long-COVID-Symptome durch unterschiedliche Pathomechanismen vermittelt werden legt nahe, dass die Behandlung mit antiviralen Mitteln wie Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid[®]) zu Beginn einer COVID-19-Infektion gegebenenfalls das Risiko für die Entwicklung einzelner Post-COVID-/Long-COVID-Symptome in der Folge reduzieren kann, aber nicht die ganze Bandbreite der möglichen Symptome. Weitere Studien wären notwendig, um einen Effekt im präventiven Setting zu bestätigen.

Dem BfArM sind keinerlei aussagekräftige Studienergebnisse für die Therapie einer manifesten Long-COVID-Erkrankung mit Paxlovid bekannt. In diesem Zusammenhang möchten wir ergänzend zu unserem Bericht von Anfang September berichten, dass die National Institutes of Health (NIH) in den USA über die RECOVER-Initiative bekannt gegeben haben, erste klinische Phase-2-Studien gestartet zu haben bzw. zu planen, in denen Therapien gegen Long-COVID evaluiert werden sollen. Diese Studien adressieren verschiedene Bereiche einer Long-COVID Erkrankung (9).

Referenzen:

- (1) Ioannou GN, Berry K, Rajeevan N, Li Y, Mutalik P, Yan L, Bui D, Cunningham F, Hynes DM, Rowneki M, Bohnert A, Boyko EJ, Iwashyna TJ, Maciejewski ML, Osborne TF, Viglianti EM, Aslan M, Huang GD, Bajema KL. Effectiveness of Nirmatrelvir-Ritonavir Against the Development of Post-COVID-19 Conditions Among U.S. Veterans : A Target Trial Emulation. *Ann Intern Med.* 2023 Nov;176(11):1486-1497. doi: 10.7326/M23-1394. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37903369; PMCID: PMC10620954.
- (2) Davis, H.E., McCorkell, L., Vogel, J.M. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 21, 133–146 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
- (3) <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
- (4) Li, J., Zhou, Y., Ma, J. et al. The long-term health outcomes, pathophysiological mechanisms and multidisciplinary management of long COVID. *Sig Transduct Target Ther* 8, 416 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01640-z>
- (5) Zhang, B. Z. et al. SARS-CoV-2 infects human neural progenitor cells and brain organoids. *Cell Res.* 30, 928–931 (2020).
- (6) Baig, A. M. Differential diagnosis and pathogenesis of the neurological signs and symptoms in COVID-19 and long-COVID syndrome. *CNS Neurosci. Ther.* 28, 1905–1907 (2022).
- (7) Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post–COVID-19 Condition. *JAMA Intern Med.* 2023;183(6):554–564. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0743
- (8) Fung KW, Baye F, Baik SH, McDonald CJ. Nirmatrelvir and Molnupiravir and Post–COVID-19 Condition in Older Patients. *JAMA Intern Med.* Published online October 23, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.5099
- (9) <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launches-long-covid-clinical-trials-through-recover-initiative-opening-enrollment>

Zum Stand der Expertengruppe Long-COVID Off-Label ist folgendes zu sagen:

Der Errichtungserlass wird derzeit durch das BMG finalisiert. Die Benennungsschreiben werden im Anschluss zeitnah durch das BMG versandt. Eine konstituierende Sitzung wird noch für Dezember 2023 anvisiert.

Bezüglich der in der Anlage 1 des Erlasses gelisteten „Neuro-modulators“ aus ClinicalTrials.gov haben zwei Studien den Status von „recruiting“ zu „completed“ geändert: Dextroamphetamine vs. Digital tools study completed 2023-05-18; Lithium vs. Placebo study completed 2023-07-21. Für keine der 6 gelisteten Studien sind bisher Ergebnisse verfügbar.

Weiter kann zur Information folgendes zu neuen Daten mit **Statinen** bei der Behandlung von COVID-19 berichtet werden:

Studien, die seit dem letzten Erlass zum Einsatz von Statinen bei COVID-19 publiziert wurden (REMAP-CAP Studie, 2023 und eine Metaanalyse über 7 randomisierte kontrollierte Studien, Guoying K 2023) werden im Kontext zusammengefasst:

Beobachtungsstudien

Beobachtungsstudien haben Hinweise auf positive Wirkungen ergeben, die jedoch nicht zwangsläufig SARS-CoV-2-spezifisch sind. Hier sollen nur beispielhaft zwei Studien genannt werden. In einer Studie mit über 230.000 Veteranen, die positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden, war die Einnahme von Statinen mit einer um fast 20 % geringeren Wahrscheinlichkeit verbunden, nach 30 Tagen zu sterben (Odds Ratio [OR] 0,81, 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,77-0,85, Wander PL et al., BMJ Open. 2022;12(3):e058363). Der Effekt von Statinen war in dieser Studie jedoch noch stärker bei über 4,5 Millionen Veteranen ohne positiven Test auf SARS-CoV-2 im gleichen Zeitraum (OR für 30-Tage-Sterblichkeit unter Statinen 0,60, 95 % CI 0,58-0,62). Dies deutete auf Effekte hin, die nicht SARS-CoV-2 spezifisch waren.

Eine weitere Beobachtungsstudie umfasste Daten aus dem COVID-19-Register der American Heart Association für kardiovaskuläre Erkrankungen und wertete die Ergebnisse von 10.541 Patienten aus, die seit Beginn der Pandemie bis September 2020 mit COVID-19 ins Krankenhaus eingeliefert wurden (Daniels LB et al., PLoS One 2021 Jul 15;16(7):e0254635. doi: 10.1371/journal.pone.0254635. eCollection 2021). Die Verwendung einer Statintherapie war mit einer um 41 % geringeren Sterblichkeitsrate im Krankenhaus verbunden (OR 0,59; 95 % CI 0,50-0,69). In einer Propensity-Matching-Analyse war die Einnahme von Statinen und/oder Antihypertensiva mit einem geringeren Sterberisiko bei Personen mit einer Vorgeschichte von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder Bluthochdruck verbunden (aOR 0,68, 95% CI 0,58-0,81). Die beobachtete 16%ige Verringerung des Sterberisikos bei Personen ohne CVD und/oder Bluthochdruck war dagegen statistisch nicht signifikant.

Kontrollierte Studien

Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studien zu Statinen bei COVID-19 ergaben keine signifikante Wirksamkeit von Statinen.

In der sog. INSPIRATION-S-Studie (INSPIRATION-S Investigators, BMJ. 2022 Jan 7;376:e068407. doi: 10.1136/bmj-2021-068407) wurden 587 (290 Atorvastatin, 297 Placebo) Erwachsene mit COVID-19 ohne eindeutige Indikation für eine Statin- oder Antikoagulations-Therapie, die auf der Intensivstation eines von 11 Krankenhäusern im Iran aufgenommen wurden, randomisiert und erhielten 30 Tage lang 20 mg Atorvastatin täglich oder Placebo. Keiner der Teilnehmer hat eine Vorgeschichte mit koronarer Herzkrankheit oder Schlaganfall, 17 % hatten Diabetes mellitus. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus venöser oder arterieller Thrombose, Behandlung mit extrakorporaler Membranoxygenierung oder Gesamtmortalität innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung. Für den primären Endpunkt ergab sich kein sig-

nifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Atorvastatin vs. Kontrolle: $n = 95$ (33%) vs. 108 (36%), OR 0,84, 95% KI 0,58-1,21). Der Tod trat bei 90 (31 %) Patienten in der Atorvastatin-Gruppe und 103 (35 %) in der Placebo-Gruppe ein (OR 0,84, 95 % KI 0,58 bis 1,22).

Kürzlich ist das Ergebnis einer kontrollierten Studie publiziert worden (REMAP-CAP Investigators, NEJM, 2023 Oct 25. doi: 10.1056/NEJMoa2309995. Online ahead of print. Simvastatin in Critically Ill Patients with COVID-19). In dieser laufenden internationalen, multifaktoriellen, adaptiven Plattform, randomisierten, kontrollierten Studie wurde Simvastatin (80 mg täglich) im Vergleich zu keinem Statin (Kontrolle) bei kritisch kranken Patienten mit COVID-19 untersucht. Der primäre Endpunkt war definiert als die Anzahl der Tage, an denen die Patienten ohne Unterstützung durch Atem- und Herz-Kreislauf-Organen auskamen, bewertet auf einer Ordinalskala, die Tod im Krankenhaus mit einem Wert von -1) bewertete sowie die Anzahl der Tage ohne Unterstützung durch Organe bis zum Tag 21 unter den Überlebenden.

Die Rekrutierung wurde abgebrochen vor dem Hintergrund abnehmender Fallzahlen. Bei 2684 schwerkranken Patienten betrug die mediane Anzahl der organunterstützungsfreien Tage 11 (Interquartilsbereich, -1 bis 17) in der Simvastatin-Gruppe und 7 (Interquartilsbereich, -1 bis 16) in der Kontrollgruppe; die posteriore mediane bereinigte Odds Ratio betrug 1,15 (95 % KI 0,98 bis 1,34, Simvastatin vs. Kontrolle, posteriore Wahrscheinlichkeit für Überlegenheit von Simvastatin 95,9 %). Nach 90 Tagen lag die Hazard Ratio für das Überleben bei 1,12 (95 % KI, 0,95 bis 1,32, 91,9 % posteriore Wahrscheinlichkeit). Die Ergebnisse der sekundären Analysen stimmten mit denen der primären Analyse überein. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, wie erhöhte Leberenzym- und Kreatinkinasewerte, wurden unter Simvastatin häufiger gemeldet als unter der Kontrollgruppe. Die prädefinierten Kriterien für Überlegenheit von Simvastatin wurden nicht erfüllt.

Eine fast zeitgleich mit der o. g. REMAP-CAP-Studie publizierte Meta-Analyse, die die Ergebnisse von 7 kontrollierten Studien mit insgesamt 2.370 Patienten berücksichtigte (1295 mit Statin Therapie, 1075 Placebo oder andere Therapie, Durchschnittsalter 45 – 61 Jahre, Guoying K. et al., Int J Clin Pharmacol Ther. 2023; 61: 482-491. doi: 10.5414/CP204446) ergab folgende Ergebnisse: Die Behandlung mit Statinen senkte im Vergleich zu den Kontrollgruppen weder die Sterblichkeit der Patienten im Krankenhaus signifikant (11,5 vs. 13,4 %, $p = 0,94$) noch den Anteil der Patienten, die aufgrund von Krankheitsveränderungen auf die Intensivstation verlegt wurden (14,2 vs. 11,2 %, $p = 0,41$), noch den Anteil der Patienten, die mechanisch beatmet werden mussten (5,3 vs. 7,9 %, $p = 0,71$). Die Einnahme von Statinen war mit einem leichten Anstieg der Krankenhausaufenthalte verbunden. Die Autoren folgerten, dass eine Statintherapie keine signifikanten Auswirkungen auf die Sterblichkeit, das Risiko der Verlegung auf die Intensivstation oder die mechanische Beatmung hat.

Zusammengefasst konnten Hinweise aus Beobachtungsstudien, die auf eine Wirksamkeit von Statinen bei der Behandlung von Patienten mit COVID-19 hindeuten, bislang nicht in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien bestätigt werden.



Prof. Dr. K. Broich
Präsident Bundesinstitut für
Arzneimittel und Medizinprodukte



Prof. Dr. K. Cichutek
Präsident Paul-Ehrlich-Institut



Die Präsidenten

BfArM Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An das
Bundesministerium für Gesundheit
53107 Bonn

Ansprechpartner/in BfArM:

Ansprechpartner/in PEI:

Telefon BfArM: +49 (0) 228 99 307-3219

Telefon PEI: +49 (0) 6103 77-2064

Fax BfArM: +49 (0) 228 99 307-5514

Fax PEI: +49 (0) 6103 77-1234

Per E-Mail an: 11@bmg.bund.de
114@bmg.bund.de

Unser Zeichen BfArM: 10-2023-49003

Unser Zeichen PEI: N2.00.01.00/0027#0337

28.11.2023

Long-COVID – aktuelle klinische Prüfungen, Bewertung Off-Label-Therapie

hier: Zweiter Runder Tisch Long COVID am 4. Dezember 2023

Erlass vom: 21.11.2023

Geschäftszeichen: 114-40900

Berichterstatter:

[REDACTED]

Zu oben genanntem Erlass berichten das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wie folgt:

Beim PEI sind keine Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung zum Krankheitsbild Long- bzw. Post-COVID eingegangen. Weiterhin liegen dem PEI keine Informationen über Off-label-Anwendung und dementsprechend auch kein Hinweis auf Lieferengpässe vor.

Aktueller Sachstand der klinischen Prüfungen mit folgenden Wirkstoffen:

BC007

Für die beiden laufenden Studien mit den Titeln "A prospective, double-blind, randomised, parallel group, placebo controlled, multicentre, Phase II study to investigate the efficacy, GPCR autoantibody neutralising effect, safety, and tolerability of BC 007 in participants with long COVID" und "Prospective, explorative, randomized, controlled, double-blind, cross-over phase IIa clinical trial to investigate safety and tolerability as well as potential clinical effects of BC007"

in patients with post-COVID syndrome” kann das BfArM ergänzend zum Bericht vom 5. September 2023 (BfArM Geschäftszeichen 10-2023-36524, PEI Geschäftszeichen N2.00.01.00/0027#0329) mitteilen, dass die Studie läuft und Patienten behandelt werden.

Vericiguat (Verquvo®)

Für die laufende Studie mit dem Titel “A parallel-group treatment, phase 2a, double-blind, placebo-controlled 2-arm study to show improvement of physical function in SF-36 (SF-36-PF) in participants treated with Vericiguat compared to placebo tablets in male and female participants aged 18-50 years with post-COVID-19 syndrome without (PCS) or with (PCS/CFS) fulfillment of ME/CFS criteria (VERI-LONG)” kann das BfArM ergänzend zum Bericht vom 5. September 2023 (BfArM Geschäftszeichen 10-2023-36524, PEI Geschäftszeichen N2.00.01.00/0027#0329) mitteilen, dass die Studie läuft und Patienten behandelt werden.

Einschätzung zur Therapie von Long-COVID mit Vericiguat

Es sind keine Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien bekannt.

Iloprost (Ventavis®)

Für die laufende Studie mit dem Titel “Acute effect of iloprost (Ventavis®) inhalation in patients with exercise-induced pulmonary hypertension after a COVID-19 infection” kann das BfArM ergänzend zum Bericht vom 5. September 2023 (BfArM Geschäftszeichen 10-2023-36524, PEI Geschäftszeichen N2.00.01.00/0027#0329) mitteilen, dass noch kein Patient rekrutiert wurde.

Einschätzung zur Therapie von Long-COVID mit Iloprost

Es sind keine Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien bekannt.

Prednisolon/ B-Vitamin-Komplex

Für die laufende Studie mit dem Titel “Prednisolone and vitamin B1, B6, and B12 in patients with Post-COVID-19-Syndrome (PC19S) – a randomized controlled trial in primary care” kann das BfArM ergänzend zum Bericht vom 5. September 2023 (BfArM Geschäftszeichen 10-2023-36524, PEI Geschäftszeichen N2.00.01.00/0027#0329) mitteilen, dass die Studie läuft und Patienten behandelt werden.

Methylprednisolone

Für die laufende Studie mit dem Titel “Phase 2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of methylprednisolone versus placebo in patients with cognitive deficits in post-COVID-19 syndrome (PCS) – PoCoVIT” liegen dem BfArM keine neuen Erkenntnisse vor als die, die im Bericht vom 5. September 2023 (BfArM Geschäftszeichen 10-2023-36524, PEI Geschäftszeichen N2.00.01.00/0027#0329) übermittelt wurden (Die klinische Prüfung wird ausschließlich in Deutschland durchgeführt und wurde am 21.06.2023 vom BfArM genehmigt, Rekrutierung begann am 15.09.2023.).

Für die oben genannten klinischen Prüfungsstudien sind bisher keine Ergebnisse verfügbar.

Das BfArM kann weiter berichten, dass keine neuen klinischen Prüfungen zur Genehmigung in der Indikation Post- oder Long-COVID seit dem Bericht vom 5. September 2023 (BfArM Geschäftszeichen 10-2023-36524, PEI Geschäftszeichen N2.00.01.00/0027#0329) eingereicht bzw. bewertet wurden.

Einschätzung der Therapieansätze von Prof. Scheibenbogen/Prof. Schieffer:

Zu den Therapieansätzen, die von Frau Prof. Dr. Scheibenbogen und Herrn Prof. Dr. Schieffer vorgeschlagen oder genutzt werden, teilen beide Bundesoberbehörden mit, keine neuen Informationen erhalten zu haben, die nicht bereits Gegenstand vorheriger Berichte waren.

Long-COVID: Aktuelle Daten zu Paxlovid

In einer aktuellen Publikation aus Oktober 2023 (1) wurden neue Daten zur Effektivität des Wirkstoffs Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid[®]) gegen die Entwicklung von Post-COVID (auch bekannt als Long-COVID) nach einer SARS-CoV-2-Infektion veröffentlicht. In dieser Studie wurden retrospektiv Daten der Veterans Health Administration (VHA, USA) ausgewertet. Dabei wurde in der Analyse der Daten eine randomisierte kontrollierte Studie nachempfunden. Die analytische Kohorte umfasst 9.593 nicht-hospitalisierte, meist männliche (85,8 %), geimpfte (82,8 %), weiße (62,6 %), im Median 66,0 Jahre alte, erwachsene Patienten, die im Zeitraum vom 01. Januar bis 31. Juli 2022 erstmalig positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden (per Antigen- oder PCR-Test), ein hohes Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung haben und während der Infektionszeit mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid[®]) behandelt wurden. Als Kontrollgruppe wurde eine identische Anzahl an unbehandelten vergleichbaren Patienten herangezogen. Die antivirale Behandlung der Patienten startete zwischen 0 - 5 Tagen nach ihrem positiven Testergebnis. Als primäre Endpunkte wurde die Inzidenz von 31 in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen Post-COVID-/Long-COVID-Symptomen ausgewertet, die im Beobachtungszeitraum zwischen Tag 31 - 180 auftraten.

Die kombinierte Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von Post-COVID-/Long-COVID-Symptomen zwischen mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid[®]) behandelten und unbehandelten Patienten. Die einzige Ausnahme ist das kombinierte Risiko für venöse Thromboembolien und Lungenembolien, welches um 0,29 % geringer in der Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid[®])-Gruppe ist.

Beurteilung der Studiendaten:

Die Ergebnisse liefern einen Hinweis darauf, dass eine Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid[®]) während der Infektionsphase eine folgende Erkrankung mit Long-COVID-Symptomen nicht verhindern kann. Ob diese Ergebnisse auch über die hier beobachtete Studienpopulation von mehrheitlich älteren, männlichen, weißen Patienten hinaus getroffen werden kann, ist anhand der vorhandenen Daten nicht zu sagen. Obwohl Long-COVID in allen Altersgruppen auftreten kann, wurde die höchste Prävalenz in der Altersgruppe zwischen 36 - 50 Jah-

ren und überwiegend bei Frauen beobachtet (2). Diese Patientenpopulation ist in der hier vorliegenden Studie nicht repräsentativ vertreten.

Die Forscher nutzen für die Auswertung der Symptome eine Eingruppierung in Symptomklassen und einen Beobachtungszeitraum von 31 - 180 Tagen nach der antiviralen Behandlung. Prinzipiell sind die hier genutzten Symptomklassen und der Beobachtungszeitraum von 180 Tagen mit anderen Studien vergleichbar. Laut der WHO wird Long-COVID definiert als *das Fortbestehen oder die Entwicklung neuer Symptome drei Monate nach der ersten SARS-CoV-2-Infektion, wobei diese Symptome mindestens zwei Monate lang anhalten, ohne dass eine andere Erklärung vorliegt* (3). Die vorgelegten Daten der Studie zeigen nicht auf, welche der analysierten Symptome nach der initialen Infektion fortbestanden haben und welche Symptome nach drei Monaten neu entwickelt wurden. Auch über den Schweregrad der Symptome sind keine Informationen vorhanden. Bezüglich der genutzten Symptomklassen ist anzumerken, dass die Hypothesen zur Pathophysiologie von Long-COVID davon ausgehen, dass unter anderem aktive Virus-Reservoirs nach der akuten Infektionsphase im Körper verbleiben und Symptome hervorrufen können (4). Viruspartikel wurden nach einer SARS-CoV-2-Infektion unter anderem in Nervenzellen und im Gehirn beschrieben (5). Entsprechend kann insbesondere die Analyse von neuropsychiatrischen Symptomen, hervorgerufen u. a. durch neuroinflammatorische und neurodegenerative Ereignisse (6), bei klinischen Studien mit antiviralen Medikamenten von Bedeutung sein. In der hier vorliegenden Studie wurden zwar neurologische sowie Symptome bzgl. der mentalen Gesundheit analysiert, weitergehende Untersuchungen in Bezug auf diese Symptome wie Intensität, Dauer, Auftreten von Symptomclustern etc. wurden nicht berichtet.

Eine Reihe von Limitationen sind weitergehend zu beachten. Es wurden ausschließlich Daten von Patienten mit einer initialen SARS-CoV-2-Infektion analysiert. Inwiefern die Daten auf re-infizierte Patienten anzuwenden sind, ist unklar. Es wurden ausschließlich nicht hospitalisierte Patienten in die Studie aufgenommen, wodurch innerhalb der Risikopopulation auf vermeintlich gesündere Patienten selektiert wurde. Es ist unklar, wie genau die Dokumentation der Daten/Symptome der Patienten erfolgt ist, per Selbsteinschätzung oder per ärztlicher Diagnostik. Des Weiteren wurde der Beginn der Symptomatik in der elektronischen Patientenakte, welche die Basis für die analysierten Daten darstellt, nicht durchgehend erfasst.

In einer im März 2023 veröffentlichten Publikation wurden bereits retrospektiv Daten des US Department of Veteran Affairs von mit SARS-CoV-2 positiv getesteten und mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) behandelten Patienten ausgewertet (7). Hier wurde ein signifikanter Unterschied im Risiko des Auftretens in 10 von 13 beobachteten Post-COVID/Long-COVID Symptomen im Vergleich zu unbehandelten Patienten gesehen. Im Unterschied wurden in der Studie von März 2023 mit 35.717 Patienten, im Vergleich zu der hier berichteten Studie aus Oktober 2023 mit 9.593 Patienten, mehr Patienten in die Studie aufgenommen und entsprechend ein größerer Datensatz analysiert, wodurch Unterschiede zwischen der Studien- und Kontrollgruppe besser detektiert werden können. Außerdem wurden sowohl re-infizierte als auch mit SARS-CoV-2-Infektion hospitalisierte Patienten und damit eine gegebenenfalls kränkere Patientenpopulation eingeschlossen.

Eine im Oktober 2023 publizierte retrospektive Studie zur Effektivität von antiviraler Therapie in älteren Patienten untersuchte das Auftreten von 11 Post-COVID-/Long-COVID-Symptomen (8). Hier wurden ausschließlich Patienten ab 65 Jahren oder älter untersucht, die im Zeitraum von Januar bis September 2022 mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) oder Molnupiravir (Lagevrio®) behandelt wurden. Die Methodik dieser Studie offenbart größere Unterschiede und einige methodische Schwächen gegenüber den zuvor zitierten Studien. Unter anderem ist eine gesicherte Diagnose von COVID-19 kein Aufnahmekriterium. Ebenso sind deutlich weniger Details der Studie berichtet, wodurch die Bewertung erschwert wird. Die Studie basiert jedoch bei der analytischen Kohorte auf einer sehr großen Zahl von Patienten (> 430.000), die Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) erhielten und im Geschlechterverhältnis waren mehr Frauen (59%) als Männer (14%) eingeschlossen. Die Studie stellte eine Risikoreduktion von 2,7 % bei mit Paxlovid-behandelten Patienten (0,8 % für Molnupiravir) im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe fest.

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Datenlage bezüglich der Effektivität einer Prophylaxe von Long-COVID-Symptomen durch eine Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) während der Infektionsphase unklar ist. Bei allen hier zitierten Studien handelt es sich um retrospektive Kohortenstudien, die trotz ihrer Größe anfälliger für systematische Verzerrungen sind als prospektiv angelegte Studien. Die Ergebnisse divergieren teilweise und geben kein eindeutiges Bild ab. Die in der Forschungsgemeinschaft weitestgehend akzeptierte Meinung, dass die verschiedenen Post-COVID-/Long-COVID-Symptome durch unterschiedliche Pathomechanismen vermittelt werden legt nahe, dass die Behandlung mit antiviralen Mitteln wie Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) zu Beginn einer COVID-19-Infektion gegebenenfalls das Risiko für die Entwicklung einzelner Post-COVID-/Long-COVID-Symptome in der Folge reduzieren kann, aber nicht die ganze Bandbreite der möglichen Symptome. Weitere Studien wären notwendig, um einen Effekt im präventiven Setting zu bestätigen.

Dem BfArM sind keinerlei aussagekräftige Studienergebnisse für die Therapie einer manifesten Long-COVID-Erkrankung mit Paxlovid bekannt. In diesem Zusammenhang möchten wir ergänzend zu unserem Bericht von Anfang September berichten, dass die National Institutes of Health (NIH) in den USA über die RECOVER-Initiative bekannt gegeben haben, erste klinische Phase-2-Studien gestartet zu haben bzw. zu planen, in denen Therapien gegen Long-COVID evaluiert werden sollen. Diese Studien adressieren verschiedene Bereiche einer Long-COVID Erkrankung (9).

Referenzen:

- (1) Ioannou GN, Berry K, Rajeevan N, Li Y, Mutalik P, Yan L, Bui D, Cunningham F, Hynes DM, Rowneki M, Bohnert A, Boyko EJ, Iwashyna TJ, Maciejewski ML, Osborne TF, Viglianti EM, Aslan M, Huang GD, Bajema KL. Effectiveness of Nirmatrelvir-Ritonavir Against the Development of Post-COVID-19 Conditions Among U.S. Veterans : A Target Trial Emulation. *Ann Intern Med.* 2023 Nov;176(11):1486-1497. doi: 10.7326/M23-1394. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37903369; PMCID: PMC10620954.
- (2) Davis, H.E., McCorkell, L., Vogel, J.M. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 21, 133–146 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
- (3) <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
- (4) Li, J., Zhou, Y., Ma, J. et al. The long-term health outcomes, pathophysiological mechanisms and multidisciplinary management of long COVID. *Sig Transduct Target Ther* 8, 416 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01640-z>
- (5) Zhang, B. Z. et al. SARS-CoV-2 infects human neural progenitor cells and brain organoids. *Cell Res.* 30, 928–931 (2020).
- (6) Baig, A. M. Differential diagnosis and pathogenesis of the neurological signs and symptoms in COVID-19 and long-COVID syndrome. *CNS Neurosci. Ther.* 28, 1905–1907 (2022).
- (7) Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post–COVID-19 Condition. *JAMA Intern Med.* 2023;183(6):554–564. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0743
- (8) Fung KW, Baye F, Baik SH, McDonald CJ. Nirmatrelvir and Molnupiravir and Post–COVID-19 Condition in Older Patients. *JAMA Intern Med.* Published online October 23, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.5099
- (9) <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launches-long-covid-clinical-trials-through-recover-initiative-opening-enrollment>

Zum Stand der Expertengruppe Long-COVID Off-Label ist folgendes zu sagen:

Der Errichtungserlass wird derzeit durch das BMG finalisiert. Die Benennungsschreiben werden im Anschluss zeitnah durch das BMG versandt. Eine konstituierende Sitzung wird noch für Dezember 2023 anvisiert.

Bezüglich der in der Anlage 1 des Erlasses gelisteten „Neuro-modulators“ aus ClinicalTrials.gov haben zwei Studien den Status von „recruiting“ zu „completed“ geändert: Dextroamphetamine vs. Digital tools study completed 2023-05-18; Lithium vs. Placebo study completed 2023-07-21. Für keine der 6 gelisteten Studien sind bisher Ergebnisse verfügbar.

Weiter kann zur Information folgendes zu neuen Daten mit **Statinen** bei der Behandlung von COVID-19 berichtet werden:

Studien, die seit dem letzten Erlass zum Einsatz von Statinen bei COVID-19 publiziert wurden (REMAP-CAP Studie, 2023 und eine Metaanalyse über 7 randomisierte kontrollierte Studien, Guoying K 2023) werden im Kontext zusammengefasst:

Beobachtungsstudien

Beobachtungsstudien haben Hinweise auf positive Wirkungen ergeben, die jedoch nicht zwangsläufig SARS-CoV-2-spezifisch sind. Hier sollen nur beispielhaft zwei Studien genannt werden. In einer Studie mit über 230.000 Veteranen, die positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden, war die Einnahme von Statinen mit einer um fast 20 % geringeren Wahrscheinlichkeit verbunden, nach 30 Tagen zu sterben (Odds Ratio [OR] 0,81, 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,77-0,85, Wander PL et al., BMJ Open. 2022;12(3):e058363). Der Effekt von Statinen war in dieser Studie jedoch noch stärker bei über 4,5 Millionen Veteranen ohne positiven Test auf SARS-CoV-2 im gleichen Zeitraum (OR für 30-Tage-Sterblichkeit unter Statinen 0,60, 95 % CI 0,58-0,62). Dies deutete auf Effekte hin, die nicht SARS-CoV-2 spezifisch waren.

Eine weitere Beobachtungsstudie umfasste Daten aus dem COVID-19-Register der American Heart Association für kardiovaskuläre Erkrankungen und wertete die Ergebnisse von 10.541 Patienten aus, die seit Beginn der Pandemie bis September 2020 mit COVID-19 ins Krankenhaus eingeliefert wurden (Daniels LB et al., PLoS One 2021 Jul 15;16(7):e0254635. doi: 10.1371/journal.pone.0254635. eCollection 2021). Die Verwendung einer Statintherapie war mit einer um 41 % geringeren Sterblichkeitsrate im Krankenhaus verbunden (OR 0,59; 95 % CI 0,50-0,69). In einer Propensity-Matching-Analyse war die Einnahme von Statinen und/oder Antihypertensiva mit einem geringeren Sterberisiko bei Personen mit einer Vorgeschichte von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder Bluthochdruck verbunden (aOR 0,68, 95% CI 0,58-0,81). Die beobachtete 16%ige Verringerung des Sterberisikos bei Personen ohne CVD und/oder Bluthochdruck war dagegen statistisch nicht signifikant.

Kontrollierte Studien

Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studien zu Statinen bei COVID-19 ergaben keine signifikante Wirksamkeit von Statinen.

In der sog. INSPIRATION-S-Studie (INSPIRATION-S Investigators, BMJ. 2022 Jan 7;376:e068407. doi: 10.1136/bmj-2021-068407) wurden 587 (290 Atorvastatin, 297 Placebo) Erwachsene mit COVID-19 ohne eindeutige Indikation für eine Statin- oder Antikoagulations-Therapie, die auf der Intensivstation eines von 11 Krankenhäusern im Iran aufgenommen wurden, randomisiert und erhielten 30 Tage lang 20 mg Atorvastatin täglich oder Placebo. Keiner der Teilnehmer hat eine Vorgeschichte mit koronarer Herzkrankheit oder Schlaganfall, 17 % hatten Diabetes mellitus. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus venöser oder arterieller Thrombose, Behandlung mit extrakorporaler Membranoxygenierung oder Gesamtmortalität innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung. Für den primären Endpunkt ergab sich kein sig-

nifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Atorvastatin vs. Kontrolle: $n = 95$ (33%) vs. 108 (36%), OR 0,84, 95% KI 0,58-1,21). Der Tod trat bei 90 (31 %) Patienten in der Atorvastatin-Gruppe und 103 (35 %) in der Placebo-Gruppe ein (OR 0,84, 95 % KI 0,58 bis 1,22).

Kürzlich ist das Ergebnis einer kontrollierten Studie publiziert worden (REMAP-CAP Investigators, NEJM, 2023 Oct 25. doi: 10.1056/NEJMoa2309995. Online ahead of print. Simvastatin in Critically Ill Patients with COVID-19). In dieser laufenden internationalen, multifaktoriellen, adaptiven Plattform, randomisierten, kontrollierten Studie wurde Simvastatin (80 mg täglich) im Vergleich zu keinem Statin (Kontrolle) bei kritisch kranken Patienten mit COVID-19 untersucht. Der primäre Endpunkt war definiert als die Anzahl der Tage, an denen die Patienten ohne Unterstützung durch Atem- und Herz-Kreislauf-Organen auskamen, bewertet auf einer Ordinalskala, die Tod im Krankenhaus mit einem Wert von -1) bewertete sowie die Anzahl der Tage ohne Unterstützung durch Organe bis zum Tag 21 unter den Überlebenden.

Die Rekrutierung wurde abgebrochen vor dem Hintergrund abnehmender Fallzahlen. Bei 2684 schwerkranken Patienten betrug die mediane Anzahl der organunterstützungsfreien Tage 11 (Interquartilsbereich, -1 bis 17) in der Simvastatin-Gruppe und 7 (Interquartilsbereich, -1 bis 16) in der Kontrollgruppe; die posteriore mediane bereinigte Odds Ratio betrug 1,15 (95 % KI 0,98 bis 1,34, Simvastatin vs. Kontrolle, posteriore Wahrscheinlichkeit für Überlegenheit von Simvastatin 95,9 %). Nach 90 Tagen lag die Hazard Ratio für das Überleben bei 1,12 (95 % KI, 0,95 bis 1,32, 91,9 % posteriore Wahrscheinlichkeit). Die Ergebnisse der sekundären Analysen stimmten mit denen der primären Analyse überein. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, wie erhöhte Leberenzym- und Kreatinkinasewerte, wurden unter Simvastatin häufiger gemeldet als unter der Kontrollgruppe. Die prädefinierten Kriterien für Überlegenheit von Simvastatin wurden nicht erfüllt.

Eine fast zeitgleich mit der o. g. REMAP-CAP-Studie publizierte Meta-Analyse, die die Ergebnisse von 7 kontrollierten Studien mit insgesamt 2.370 Patienten berücksichtigte (1295 mit Statin Therapie, 1075 Placebo oder andere Therapie, Durchschnittsalter 45 – 61 Jahre, Guoying K. et al., Int J Clin Pharmacol Ther. 2023; 61: 482-491. doi: 10.5414/CP204446) ergab folgende Ergebnisse: Die Behandlung mit Statinen senkte im Vergleich zu den Kontrollgruppen weder die Sterblichkeit der Patienten im Krankenhaus signifikant (11,5 vs. 13,4 %, $p = 0,94$) noch den Anteil der Patienten, die aufgrund von Krankheitsveränderungen auf die Intensivstation verlegt wurden (14,2 vs. 11,2 %, $p = 0,41$), noch den Anteil der Patienten, die mechanisch beatmet werden mussten (5,3 vs. 7,9 %, $p = 0,71$). Die Einnahme von Statinen war mit einem leichten Anstieg der Krankenhausaufenthalte verbunden. Die Autoren folgerten, dass eine Statintherapie keine signifikanten Auswirkungen auf die Sterblichkeit, das Risiko der Verlegung auf die Intensivstation oder die mechanische Beatmung hat.

Zusammengefasst konnten Hinweise aus Beobachtungsstudien, die auf eine Wirksamkeit von Statinen bei der Behandlung von Patienten mit COVID-19 hindeuten, bislang nicht in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien bestätigt werden.



Prof. Dr. K. Broich
Präsident Bundesinstitut für
Arzneimittel und Medizinprodukte



Prof. Dr. K. Cichutek
Präsident Paul-Ehrlich-Institut



Von: 32 <32@bfarm.de>
An: [REDACTED]
Gesendet am: 05.09.2023 13:20:06
Betreff: WG: Bericht: "Long COVID – aktuelle klinische Prüfungen, Bewertung off-label-Therapie"

Von: Leitung
Gesendet: Dienstag, 5. September 2023 13:20:04 (UTC+01:00) Amsterdam, Berlin, Bern, Rom, Stockholm, Wien
An: '114@bmg.bund.de'
Cc: '11@bmg.bund.de'; '1@bmg.bund.de'; 10 BfArM; 3 BfArM; 'leitung@pei.de'; 32
Betreff: Bericht: "Long COVID – aktuelle klinische Prüfungen, Bewertung off-label-Therapie"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen gemeinsamen Bericht des PEI und des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

[REDACTED]

Leitungsbüro
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Dienstsitz Bonn

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Telefon: +49 (0)228 99 307-3204
Fax: +49 (0)228 99 307-5514
E-Mail: [REDACTED]@bfarm.de / leitung@bfarm.de
Internet: <http://www.bfarm.de>
Twitter: www.twitter.com/bfarm_de

Das BfArM ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG).



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

Bundesministerium für Gesundheit
11 BMG
53107 Bonn

Die Präsidenten

Ansprechpartner/in BfArM: [REDACTED]
Ansprechpartner/in PEI: [REDACTED]
TEL BfArM +49 (0)228 99 307-3219
TEL PEI +49 (0)610377-2064
FAX BfArM +49 (0)22899307-5514
FAX PEI +49 (0)610377-1240

GESCHZ BfArM 10-2023-36524
GESCHZ PEI N2.00.01.00/0027#0329
Bonn/ Langen, 05.09.2023

Per E-Mail an: 11@bmg.bund.de; 114@bmg.bund.de

Long COVID – aktuelle klinische Prüfungen, Bewertung off-label-Therapie

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-40900, 25.08.2023

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in BfArM:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Berichterstatter/in PEI:

[REDACTED]

Zu oben genanntem Erlass berichten das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wie folgt:

Beim PEI sind keine Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung zum Krankheitsbild Long- bzw. Post-COVID eingegangen. Beim BfArM konnten insgesamt sechs Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung identifiziert werden.

BC 007

Es wurden zwei Genehmigungsanträge für klinische Prüfungen mit BC 007 gestellt und genehmigt. Das Aptamer BC 007 ist ein synthetisches Oligonukleotid, welches Autoantikörper gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) neutralisieren kann. Diese stehen im Verdacht, bei einem Teil der Patienten ursächlich für die Long-COVID-Symptomatik verantwortlich zu sein. Es wird postuliert, dass bei GPCR-Autoantikörper-positiv getesteten Personen eine Verbesserung des Gesundheitszustandes durch eine Infusionsbehandlung mit BC 007 erzielt werden kann.

Die multinationale klinische Prüfung mit dem Titel "A prospective, double-blind, randomised, parallel group, placebo controlled, multicentre, Phase II study to investigate the efficacy, GPCR autoantibody neutralising effect, safety, and tolerability of BC 007 in participants with long COVID" (EudraCT-Nr. [2022-003452-14](#)) wurde vom Hersteller, der Firma Berlin Cures, eingereicht und bisher in Deutschland und in Finnland genehmigt. Als weitere Länder sind Österreich, Polen, Spanien und die Schweiz vorgesehen. Primäre Endpunkte der Studie sind die Wirksamkeit zweier unterschiedlicher Dosierungen von BC 007 auf die Fatigue-Symptomatik bei Long-COVID-Patienten im Vergleich zu Placebo. Als sekundäre Endpunkte sind der Vergleich der Autoantikörper-neutralisierenden Effekte zwischen den unterschiedlichen BC 007 Dosierungen und Placebo sowie verschiedenen Lebensqualitäts- und „Patient Reported Outcome“ (PRO)-Parametern vorgesehen. Neben Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten sollen auch Viruslast und Blutgerinnungsfunktion als weitere sekundäre Endpunkte untersucht werden. Insgesamt ist der Einschluss von 114 Personen, davon 53 in Deutschland, geplant. Die klinische Prüfung wurde am 2. Mai 2023 in Deutschland gestartet und soll hier über 18 Monate durchgeführt werden. Für die Gesamtstudiendauer wurde vom Sponsor ein Zeitraum von zwei Jahren angegeben.

Die zweite klinische Prüfung (EudraCT-Nr. [2022-001781-35](#)) mit dem Titel „Prospective, explorative, randomized, controlled, double-blind, cross-over phase IIa clinical trial to investigate safety and tolerability as well as potential clinical effects of BC007 in patients with post-COVID syndrome“ wird von der Augenklinik der Universität Erlangen gesponsert und nur in Deutschland durchgeführt. Als primärer Endpunkt ist das Auftreten therapiebedingter unerwünschter Ereignisse im 28-tägigen Zeitraum nach Gabe des Prüfpräparats im Cross-over-Vergleich zwischen den beiden Studienarmen angegeben. Weitere sekundäre Endpunkte betreffen Fatigue-Symptomatik, Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, Mikrozirkulation des Augenhintergrunds sowie der qualitative Nachweis von funktionellen GPCR-Autoantikörpern. Insgesamt sollen 30 Personen in die Studie eingeschlossen werden. Die geplante Studiendauer ist mit 11 Monaten angegeben, der Studienstart war am 16. Mai 2023.

Beide klinischen Prüfungen mit BC 007 werden noch aktiv durchgeführt, Ergebnisse liegen nicht vor. Da mit BC 007 bisher nur eine klinische Prüfung der Phase I abgeschlossen und ausgewertet ist und das Arzneimittel bisher nicht zugelassen ist, steht das Arzneimittel für einen Off-Label Use derzeit nicht zur Verfügung.

Bemnifosbuvir (RO7496998)

Eine weitere klinische Studie wurde mit dem Virostatikum Bemnifosbuvir (RO7496998) genehmigt und teilweise durchgeführt. Die klinische Prüfung mit dem Titel „A multicenter, observational, 6 month follow-up study of patients with Covid 19 previously enrolled in a RO7496998 (AT-527) study“ (EudraCT-Nr. [2021-000627-12](#)), die in weltweit 10 Ländern darunter auch Deutschland durchgeführt wurde, wurde durch den Sponsor, die Firma F. Hoffmann-La Roche, vorzeitig abgebrochen. Die als reine Nachbeobachtungsstudie zu einer aktiven Behandlungsvorstudie konzipierte Untersuchung konnte nur 7% der vorgesehenen Personen auswerten. Klare Hinweise auf relevante klinische Effekte fanden sich nicht. Das Arzneimittel ist derzeit nicht zugelassen.

Iloprost (Ventavis®)

Für das Arzneimittel Iloprost wurde eine klinische Prüfung zur inhalativen Anwendung bei belastungsinduzierter pulmonaler Hypertonie nach einer COVID-19 Infektion vom Sponsor Universität Gießen/Marburg beantragt und genehmigt.

Das Prostaglandin-Derivat ist unter dem Handelsnamen Ventavis® zur inhalativen Behandlung einer schweren primären pulmonalen Hypertonie zugelassen. Die klinische Prüfung mit dem Titel „Acute effect of iloprost (Ventavis®) inhalation in patients with exercise-induced pulmonary hypertension after a COVID-19 infection“ (EudraCT-Nr. 2022-003725-22) ist als multizentrische einarmige Phase II Machbarkeitsstudie (feasibility study) konzipiert. Im Rahmen dieser Pilotstudie sollen 12 Patienten mit Zeichen einer belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie nach einer durchgemachten COVID-19 Infektion eingeschlossen werden, um aus den gewonnenen Daten die Machbarkeit und ggf. erforderliche Fallzahl für eine mögliche Placebo-kontrollierte Anschlussstudie abschätzen zu können. Primäre Zielgröße ist die Änderung der pulmonalen Hämodynamik nach inhalativer Gabe von Ventavis®. Als sekundäre Ziele werden neben Sicherheit und Verträglichkeit die Behandlungseffekte auf belastungsinduzierte Veränderungen und weitere pulmonale Parameter angegeben. Die klinische Prüfung wurde am 27. März 2023 vom BfArM genehmigt. Der Sponsor schätzt die Gesamtstudiendauer auf 9 Monate bei einem Screening-Bedarf von ca. 120 Personen.

Prednisolon/B-Vitamin-Komplex

In einer BMBF-geförderten klinischen Prüfung werden das Kortikosteroid Prednisolon (Predni H Tablinen®) sowie ein Vitamin-B-Kombinationspräparat (Vitamin B Komplex Forte Hevert®, Vitamine B1/B6/B12) jeweils einzeln oder in Kombination gegen Placebo in der Indikation Post-COVID geprüft. Sponsor der mononationalen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, vierarmigen Parallelgruppenstudie der Phase IIIb ist die Universität Würzburg. In die Studie mit dem Titel „Prednisolone and vitamin B1, B6, and B12 in patients with Post-COVID-19-Syndrome (PC19S) – a randomized controlled trial in primary care“ (EudraCT-Nr. [2022-001041-20](#)) sollen abgestuft zunächst 100, nach Beleg der Machbarkeit, insgesamt 340 Patienten eingeschlossen werden. Als primäre Ziele werden die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Durchführbarkeit der Behandlung von Patienten mit Post-COVID-Symptomen in der Primärversorgung genannt. Sekundäre Ziele sind nicht angegeben. Die klinische Prüfung wurde am 14. Oktober 2022 vom BfArM genehmigt. Der Sponsor geht von einer Gesamtstudiendauer von 20 Monaten aus.

Vericiguat (Verquvo®)

Eine klinische Prüfung mit dem Wirkstoff Vericiguat wurde vom Sponsor Bayer AG beantragt. Vericiguat (Verquvo®) ist zur Behandlung einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (HFrEF) seit 2021 zugelassen. In die mononational durchgeführte klinische Prüfung mit dem Kurztitel „A study to investigate improvement in physical function with Vericiguat compared with Placebo in participants aged 18 to 50 years with post-COVID-19 syndrome (PCS and PCS/CFS)“ (EudraCT-Nr. [2021-005494-11](#)) sollen insgesamt 104 Personen eingeschlossen werden. Primärer Endpunkt ist die Veränderung des „Physical Function“-Scores (SF-36-PF) des SF-36-Gesundheitsfragebogens zwischen Ausgangswert und Woche 10 der Behandlung. Sekundäre Endpunkte sind die Ermittlung der Anzahl von „Respondern“, definiert als eine mindestens 10-Punkte-Zunahme des SF-36-PF-Skalen-Werts innerhalb von 10 Wochen, verschiedene Veränderungen in den anderen Sub-Scores des SF-36-Fragebogens, Veränderung der Müdigkeit und der Handgriffkraft sowie die Erfassung der Nebenwirkungen. Die klinische Prüfung wurde am 14. März 2023 vom BfArM genehmigt; der Sponsor schätzt die Gesamtstudiendauer auf 10 Monate.

Aktueller Sachstand der klinischen Prüfungen

Alle oben genannten klinischen Prüfungen laufen derzeit noch und sind nicht abgeschlossen. Da eine Zusammenfassung der Ergebnisse einer klinischen Prüfung erst spätestens 12 Monate nach ihrem Ende eingereicht werden muss, ist je nach tatsächlichem Studienende und Dauer der Auswertung frühestens 2024 mit ersten Ergebnissen zu den Substanzen zu rechnen. Alle aufgeführten zugelassenen Substanzen (Iloprost, Vericiguat, Prednisolon, Vitamin B1/B6/B12-Komplex) stehen arzneimittelrechtlich für einen Off-Label Use zur Verfügung.

Einschätzung der Therapieansätze von Prof. Scheibenbogen/Prof. Schieffer

Zu der erbetenen abgestimmten Einschätzung und Bewertung der Therapieansätze, die von Frau Prof. Dr. Scheibenbogen und Herrn Prof. Dr. Schieffer vorgeschlagen oder genutzt werden, teilen beide Bundesoberbehörden mit, keine neuen Informationen erhalten zu haben, die nicht bereits Gegenstand vorheriger Berichte waren. Wir möchten noch auf eine unlängst veröffentlichte Übersichtsarbeit der Gruppe um Frau Prof. Scheibenbogen hinweisen, die in der Anlage beiliegt. In der Arbeit ist in Tabelle 1 eine Übersicht der in Deutschland und anderen Ländern laufenden klinischen Studien zu Long- bzw. Post-Covid-Erkrankungen sowie dem Myalgischen Enzephalomyelitis/Chronischen Fatigue-Syndrom (ME/CFS) aufgeführt. Die in der Tabelle 1 aufgeführten Wirkstoffe bzw. Verfahren sind mit Ausnahme von Temelimab, Meplazumab, Ampligen, BC 007 und Ibudilast in Deutschland zugelassen. Vortioxetin (Brintellix®) wurde 2016 in Deutschland vom Hersteller aus Erstattungsgründen vom Markt genommen.

Eigene Recherchen haben zusätzlich zu den in der Publikation erwähnten Substanzen noch klinische Studien mit den zugelassenen Arzneimitteln Fluvoxamin (Fevarin® u.a.) und Anakinra (Kineret®) und den Nahrungsergänzungsmitteln Pycnogenol® (Küstenkieferrindenextrakt) und Testofen® (Bockshornklee-Extrakt) ergeben. Für alle Produkte liegen keine Daten zur Wirksamkeit in der Indikation Long-/Post-COVID vor.



Prof. Dr. K. Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte



Prof. Dr. K. Cichutek
Präsident
Paul-Ehrlich-Institut



OPEN ACCESS

EDITED BY

Nuno Sepulveda,
Warsaw University of Technology, Poland

REVIEWED BY

Olli Polo,
Bragée Clinics, Sweden
Maureen R. Hanson,
Cornell University, United States

*CORRESPONDENCE

Cornelia Heindrich
✉ cornelia.heindrich@charite.de

†These authors share last authorship

RECEIVED 27 March 2023

ACCEPTED 26 May 2023

PUBLISHED 15 June 2023

CITATION

Scheibenbogen C, Bellmann-Strobl JT, Heindrich C, Wittke K, Stein E, Franke C, Prüss H, Preßler H, Machule M-L, Audebert H, Finke C, Zimmermann HG, Sawitzki B, Meisel C, Toelle M, Krueger A, Aschenbrenner AC, Schultze JL, Beyer MD, Ralser M, Müllender M, Sander LE, Konietzschke F, Paul F, Stojanov S, Bruckert L, Hedderich DM, Knolle F, Riemekasten G, Vehreschild MJGT, Cornely OA, Behrends U and Burock S (2023) Fighting Post-COVID and ME/CFS – development of curative therapies.
Front. Med. 10:1194754.
doi: 10.3389/fmed.2023.1194754

COPYRIGHT

© 2023 Scheibenbogen, Bellmann-Strobl, Heindrich, Wittke, Stein, Franke, Prüss, Preßler, Machule, Audebert, Finke, Zimmermann, Sawitzki, Meisel, Toelle, Krueger, Aschenbrenner, Schultze, Beyer, Ralser, Müllender, Sander, Konietzschke, Paul, Stojanov, Bruckert, Hedderich, Knolle, Riemekasten, Vehreschild, Cornely, Behrends and Burock. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Fighting Post-COVID and ME/CFS – development of curative therapies

Carmen Scheibenbogen¹, Judith Theresia Bellmann-Strobl^{2,3,4}, Cornelia Heindrich^{1*}, Kirsten Wittke¹, Elisa Stein¹, Christiana Franke⁵, Harald Prüss^{5,6}, Hannah Preßler⁵, Marie-Luise Machule⁵, Heinrich Audebert⁵, Carsten Finke⁵, Hanna Gwendolyn Zimmermann^{2,3,4}, Birgit Sawitzki^{1,7}, Christian Meisel^{1,8}, Markus Toelle⁹, Anne Krueger⁹, Anna C. Aschenbrenner¹⁰, Joachim L. Schultze^{10,11,12}, Marc D. Beyer^{10,11}, Markus Ralser^{13,14}, Michael Müllender¹³, Leif Erik Sander¹⁵, Frank Konietzschke¹⁶, Friedemann Paul^{2,3,4}, Silvia Stojanov¹⁷, Lisa Bruckert¹⁸, Dennis M. Hedderich¹⁹, Franziska Knolle¹⁹, Gabriela Riemekasten²⁰, Maria J. G. T. Vehreschild²¹, Oliver A. Cornely^{22,23,24}, Uta Behrends^{17,25,26†} and Susen Burock^{18†}

¹Institute of Medical Immunology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ²Experimental and Clinical Research Center, a cooperation between the Max Delbrück Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association and Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ³NeuroCure Clinical Research Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ⁴Max Delbrück Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association (MDC), Berlin, Germany, ⁵Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ⁶Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Berlin, Germany, ⁷Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Center of Immunomics, Berlin, Germany, ⁸Department of Immunology, Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Berlin, Germany, ⁹Department of Nephrology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ¹⁰Systems Medicine, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Germany, ¹¹PRECISE Platform for Single Cell Genomics and Epigenomics, DZNE and University of Bonn, Bonn, Germany, ¹²Genomics and Immunoregulation, Life and Medical Sciences Institute, University of Bonn, Bonn, Germany, ¹³Institute of Biochemistry, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ¹⁴The Wellcome Centre for Human Genetics, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, ¹⁵Department of Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Charité–Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ¹⁶Institute of Biochemistry, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ¹⁷Childrens' Hospital, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany, ¹⁸Clinical Trial Office, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ¹⁹Department of Neuroradiology, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany, ²⁰Department of Rheumatology, University Medical Center Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Lübeck, Germany, ²¹Department of Internal Medicine, Infectious Diseases, University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany, ²²Department of Internal Medicine, University Hospital Cologne, Cologne, Germany, ²³German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Germany, ²⁴University of Cologne, Faculty of Medicine, Institute of Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, Germany, ²⁵German Center for Infection Research (DZIF), Berlin, Germany, ²⁶AGV Research Unit Gene Vectors, Helmholtz Center Munich (HMGU), Munich, Germany

The sequela of COVID-19 include a broad spectrum of symptoms that fall under the umbrella term post-COVID-19 condition or syndrome (PCS). Immune dysregulation, autoimmunity, endothelial dysfunction, viral persistence, and viral

reactivation have been identified as potential mechanisms. However, there is heterogeneity in expression of biomarkers, and it is unknown yet whether these distinguish different clinical subgroups of PCS. There is an overlap of symptoms and pathomechanisms of PCS with postinfectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). No curative therapies are available for ME/CFS or PCS. The mechanisms identified so far provide targets for therapeutic interventions. To accelerate the development of therapies, we propose evaluating drugs targeting different mechanisms in clinical trial networks using harmonized diagnostic and outcome criteria and subgrouping patients based on a thorough clinical profiling including a comprehensive diagnostic and biomarker phenotyping.

KEYWORDS

COVID-19, post-COVID, ME/CFS, inflammation, endothelial dysfunction, autoantibodies, clinical trials

Introduction

COVID-19 frequently results in persistent debilitating symptoms lasting longer than 3 months, referred to as post-COVID-19 syndrome (PCS). Based on large epidemiological studies, approximately 10% of adults who had a positive SARS-CoV-2 PCR suffer from persisting symptoms beyond 3 months (1). Vaccination confers partial protection against PCS (2). In the majority of adult PCS patients, severity of symptoms persists or even increases after 12 months (3). Predominantly, healthy young and middle-aged adults with female preponderance are affected. Less data is available for children and adolescents, indicating a lower prevalence and severity (4, 5).

The clinical presentation is complex with various clinical phenotypes and most likely different mechanisms (6, 7). In most younger patients, there is no evidence for organ damage, and the majority has a symptom cluster with predominance of fatigue, exertion intolerance, cognitive impairment, orthostatic intolerance, and autonomous dysfunction (8).

Postinfectious syndromes have been described for more than a century and can be triggered by various infections (9). There is now clear evidence that a subset of PCS complies with standard case definitions of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) (10, 11). We will refer to such cases as post-COVID (PC) ME/CFS. Post-infectious ME/CFS (ICD-10 code G93.3) is a complex and severely disabling disease with no approved treatment and therefore, a very high and so far unmet medical need (12). Key symptoms are central and muscle fatigue, exertion intolerance with post-exertional malaise (PEM), cognitive impairment, orthostatic intolerance, headache, and muscle pain - hence a large overlap of symptoms with PCS. ME/CFS had an estimated prevalence of 0.3–0.8% before COVID-19, including children and adolescents (12). The prevalence of PCS that fits ME/CFS diagnostic criteria will likely be substantial, and poses a major problem for health care and society. A recent study from Germany that analyzed health insurance data from nearly 30 million individuals showed an annual incidence rate in 2020 of 6 versus 2/1000 in adults with and without prior COVID-19, respectively (13). So far, there is no proven effective therapy for PCS or ME/CFS (14).

Pathomechanisms of PCS and ME/CFS

There is accumulating evidence from large well-performed studies that immune activation and dysregulation with inflammation and alteration of immune cells are frequently found in PCS. Various autoantibodies have been described to be triggered by COVID-19 and to be associated with the development of PCS. Correlations of both, soluble markers of inflammation and autoantibodies, including antinuclear antibodies (ANA), neurological and G protein-coupled receptor (GPCR) antibodies with symptom severity were found (15–17). Endothelitis is common in acute COVID-19, and can persist in PCS with endothelial dysfunction and various biomarkers of endothelial inflammation, microclots and hypoperfusion shown (7, 18). There is evidence for viral persistence with detection of spike and nucleoprotein in serum in a subset of PCS (7, 19). However, there is a broad heterogeneity in expression of biomarkers, and it is unknown yet whether we face distinct subgroups of PCS or overlapping mechanisms. Although there are correlations of some biomarkers with symptom severity, it is not possible to delineate clinical phenotypes from biomarker profiles yet. Similarly, there is evidence that immune dysregulation and autoantibodies play a key role in ME/CFS, including the high frequency of autoimmune diseases among first-degree family members, associations with autoimmunity-related gene variants and MHC alleles, skewed B cell receptor genes, and association of symptom severity with GPCR antibodies (15, 20–22). Further, there is ample evidence for endothelial dysfunction affecting both medium arteries, assessed by flow-mediated dilation, and capillaries assessed by post occlusive reactive hyperemia (20, 23). Many reports have found altered cytokine levels and their correlation with severity in ME/CFS, though many are inconsistent with each other (24–26). Of interest, reactivation of Epstein-Barr virus (EBV) during COVID-19 frequently occurs and is a risk factor to develop PCS (6, 7). In a subset of individuals, infectious mononucleosis precedes ME/CFS (27).

Drugs of interest to study in PCS and ME/CFS

Conceptually, selection criteria for therapeutic strategies should be based on potential mechanisms, defined by specific biomarkers.

There are numerous drugs already licensed for other indications that target mechanisms identified in PCS and/or ME/CFS. Repurposing of such drugs may offer faster clinical approval.

In PCS, several interventional randomized controlled trials (RCT) have been initiated for targeted drug therapy worldwide (Table 1). This includes anti-inflammatory drugs, including corticosteroids, loratadine, montelukast, atorvastatin, baricitinib and phosphodiesterase inhibitors. Treatment studies depleting autoantibodies have been started with plasma exchange and immunoadsorption. The first specific drug in a clinical trial is the neonatal Fc receptor inhibitor efgartigimod, which enhances IgG degradation and was recently licensed for therapy in myasthenia gravis (28). Another study was initiated with the aptamer BC007, which has shown safety and GPCR antibody neutralizing capacity in a phase I trial (29). Antivirals include targeting of potential residual SARS-CoV-2 as well as a monoclonal antibody against a reactivated endogenous retrovirus. Further several neuromodulators are studied in RCT, including vortioxetine, an antidepressant with established pro-cognitive properties, lithium with anti-depressive and anti-inflammatory properties, fampridine, a potassium channel-blocking agent linked to working memory and approved for multiple sclerosis, and dexamphetamine with first evidence for efficacy in ME/CFS (30). Targeting endothelial dysfunction and hypoperfusion holds promise in both, PCS and ME/CFS, and a phase II RCT with the guanylate cyclase inhibitor vericiguat already licensed in heart failure has started in PCS and PC ME/CFS (31). Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) was already shown to improve neurocognitive function in a phase II RCT in PCS, and is currently studied in another RCT (32).

In ME/CFS, there has been little interest of pharmaceutical companies in clinical trials for decades, presumably due to the complexity of the disease, conflicting concepts of etiology and paucity of research on pathomechanisms. There are now 2 trials conducted in PC ME/CFS including rintatolimod, a TLR-3 agonist. This is one of the few drugs, which has been studied in a phase III trial in ME/CFS showing evidence for efficacy in patients with shorter disease duration (33). Inclusion criteria are, however, the Fukuda criteria not requiring PEM. Further low dose naltrexone with evidence for efficacy from case reports in ME/CFS and recently also in an open trial in PCS will be studied in a RCT phase 2 trial (34, 35). For non-PC ME/CFS only one interventional RCT pharmacological trial with N-acetylcysteine could be found (NCT04542161). However, there is reasonable hope that some of the drugs that are effective in LC can also be used in ME/CFS.

Further drugs of interest to study in PCS and ME/CFS are listed in Table 2. A novel approach to alleviate inflammation is to target kinases that regulate inflammatory mediators like Janus kinase (JAK) inhibitors and several others (36, 37). Further certain drugs exert, besides their licensed indication, anti-inflammatory effects like metformin or certain antibiotics with evidence for efficacy in acute COVID or from non-controlled trials in ME/CFS like minocycline (36, 39, 40). Further, there is first data that H1 and H2 antihistamines can have beneficial effects (38). There are numerous drugs to target autoantibody-producing B cells including monoclonal antibodies and more recently Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. Rituximab has been studied in ME/CFS in several phase II and one phase III study with inconclusive results (49, 50). Newer and more effective antibodies targeting CD20, CD19 or CD38 depleting both, B cells and/or plasma cells, are thus promising candidates (41). There are further groups of

drugs targeting endothelial dysfunction *via* PDE5, β 2/3 adrenergic or acetylcholine receptors (43–45). A small study was already performed with the PDE5 inhibitor sildenafil in ME/CFS showing a significant improvement of fatigue in 5 treated patients compared to 6 receiving placebo (NCT00598585). There is also evidence from various small trials in ME/CFS that the neuromodulators low dose aripiprazole and methylphenidate can have efficacy (46, 47). Also guanfacine was described in a case series to ameliorate symptoms in PCS (48). PCS and ME/CFS patients frequently suffer from dysautonomia and postural tachycardia syndrome (POTS). There are several pharmacological treatment options from small clinical trials, but no licensed drugs are available. Similarly, for other key symptoms of ME/CFS and PCS, sleep disturbances and post exertional malaise there is no evidence for medications from clinical trials.

Concept for clinical trial networks

Due to the complexity of PCS and ME/CFS harmonization of diagnostic and inclusion and outcome criteria for clinical trials would be desirable. So far, many clinical trials do not specify PCS subgroups or clinical phenotypes. In several ongoing trials Long COVID (LC) is mentioned as inclusion criterion, which is poorly defined as persistent symptoms for more than 4 weeks. For ME/CFS, various diagnostic criteria exist and only stricter criteria requiring the cardinal symptom PEM should be used for clinical trials (12). Clinical trial platforms or networks would allow proof-of-concept clinical trials with various drugs in a harmonized manner using similar diagnostic criteria, evaluation tools, clinical outcome criteria and pre-enrolment phenotyping of patients to categorize them according to potential underlying mechanisms. Further clinical trial networks allow to rapidly recruit larger sample size when moving from phase II to phase III trials or to recruit ME/CFS patients triggered by another infection, e.g., EBV. Due to the diversity of pathological mechanisms, clinical trials should be accompanied by comprehensive biomarker analyses, focusing on both, classical biomarkers as well as compound biomarkers, and biomarker signatures that become increasingly accessible. Besides achieving further insights into the mechanisms and into drug efficacy, such approaches can lead to the development of companion diagnostics for consecutive trials. Specific diagnostic assessments including advanced structural and functional magnetic resonance imaging (MRI), neurocognitive testing, autonomic testing, and vascular imaging should be implemented to visualize key clinical and functional abnormalities of PCS (18, 51–53).

Based on the concept outlined above, a German consortium was recently established, the National Clinical Study Group (NKSG) for PCS and ME/CFS. The interdisciplinary team includes clinical experts from neurology, neuroimmunology, clinical immunology, rheumatology, cardiology, pediatrics, psychiatry, neuropsychology, neuroradiology, and infection medicine, with specific expertise in diagnosing and treating patients with PCS and ME/CFS, as well as experts in human immunology, molecular medicine, biochemistry, data sciences, bioinformatics, and artificial intelligence (AI), with long-standing expertise in biomedical research. Patient inclusion criteria refer to defined clinical phenotypes, objective clinical measures, and potential biomarkers. Patients with PCS and/or ME/CFS are being diagnosed according to standard diagnostic criteria as published for PCS by the WHO and for ME/CFS by the Canadian

TABLE 1 Randomized controlled trials in PCS registered in clinical trial platforms*.

Trial	Interventions under comparison	PC/subtype	Country	Current state	No. of subjects	NCT
Immunomodulatory						
Phase 2 RCT	IgG vs. methylprednisolone vs. saline	PC neurological	USA	Recruiting	45	NCT05350774
Phase 3 RCT (open)	Atorvastatin vs. standard care	LC neurocognitive	Australia	Recruiting	400	NCT04904536
Phase 2 RCT	Plasma Exchange Therapy vs. sham	PC	Spain	not yet recruiting	50	NCT05445674
Phase 2 RCT	Immunoabsorption vs. sham	PC ME/CFS (CCC) and autoantibodies	Germany	Not yet recruiting	66	NCT05710770
Phase 3 RCT	Montelukast vs. placebo	LC respiratory	Spain	Recruiting	284	NCT04695704
Phase 2 RCT	Ampligen vs. saline	PC ME/CFS (CDC)		Not yet recruiting	80	NCT05592418
Phase 3 RCT	Prednisolone (low dose) vs. placebo Vitamin B1/6/12 vs. placebo	PC	Germany	Recruiting	340	NCT05638633
Phase 2 RCT	Efgartigimod vs. placebo	PC POTS	USA	Recruiting	42	NCT05633407
Phase 2/3 RCT adaptive	Ibuprofen vs. Pentoxifylline vs. placebo	PC	Canada	Not yet recruiting	1,000	NCT05513560
Phase 2 RCT	Baricitinib vs. placebo	PC cognitive	USA	Not yet recruiting	30	NCT05858515
Phase 2 RCT	BC007 aptamer vs. placebo	LC fatigue	Germany/ Europe	Not yet recruiting	114	EudraCT2022-003452-14
Phase 4 RCT	Loratidine vs. placebo	LC	India	Not yet recruiting	64	CTRI/2022/07/043679
Vascular						
Phase 2 RCT	Hyperbaric oxygen therapy vs. sham	PC or LC	Sweden	Recruiting	80	NCT04842448
Phase 2 RCT	Vericiguat vs. placebo	PC ME/CFS (CCC or IOM) and endothelial dysfunction	Germany	Not yet recruiting	104	NCT05697640
Antiviral						
Phase 2 RCT	Paxlovid vs. Ritonavir vs. placebo	PC	USA	Recruiting	200	NCT05576662
Phase 2 RCT	Temelimumab vs. placebo	PC neuropsychiatric	Switzerland	Recruiting	200	NCT05497089
Phase 3 RCT	Meplazumab (anti-CD147) vs. placebo	PC (at least one symptom)	China	Not yet recruiting	144	NCT05813587
Neuro-modulators						
Phase 4 RCT (open)	Dextroamphetamine vs. app	PC cognitive	USA	Recruiting	120	NCT05597722
Phase 2 RCT	Low-dose Naltrexone (LDN) vs. placebo	PC ME/CFS	Canada	Not yet recruiting	160	NCT05430152
Phase 2 RCT	Lithium vs. placebo	LC fatigue and/or brain fog	USA	Recruiting	50	NCT05618587
Phase 2 RCT	Vortioxetine vs. placebo	PC cognitive	Canada	Complete	200	NCT05047952
Phase 2 RCT	Fampridine vs. placebo	PC cognitive	Switzerland	Recruiting	44	NCT05274477
Phase 2 RCT	Ketamine vs. placebo	PC depressive	USA	Recruiting	12	NCT05690503

*ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/>; EU Clinical Trials Register <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform> (date 22.5.2023); RCT, randomized controlled trial; PC: Post-COVID-19 Condition or Syndrome, LC: Long Covid; NCT: National Clinical Trials Number = ClinicalTrials.gov Identifier.

Consensus Criteria (54). In addition to quantification of symptoms and functional impairment by specific questionnaires and patient reported outcome measures (PROMs), neurocognitive and autonomic testing, multimodal MRI of the brain, as well as assessment of physical fatigue and endothelial dysfunction will be performed before and after

treatment (18, 51–53). Further we offer regular education and support in diagnostic assessment of ME/CFS.

Regulatory requirements make investigator-initiated clinical trials challenging. For clinical trial management, a clinical trial office (CTO) platform aids in protocol preparation and is in charge of all regulatory

TABLE 2 Further drugs of interest in PCS and ME/CFS.

Target	Drugs	References
Inflammation	Kinase inhibitors	Ref. (36, 37)
	Antihistamines (H1 + H2)	Ref. (38)
	Minocycline	Ref. (39)
	Metformin	Ref. (40)
Autoantibodies	CD20 monoclonal antibodies targeting B-cells	Ref. (20)
	CD19 monoclonal antibodies targeting B-cells	Ref. (41)
	BTK inhibitor	Ref. (42)
Vascular	Pyridostigmine	Ref. (43)
	β 2/3 receptor agonists	Ref. (44)
	PDE5 inhibitor	NCT00598585
	Nicotine	Ref. (45)
Neuromodulation	Low dose aripiprazole	Ref. (46)
	Methylphenidate	Ref. (47)
	Guanfacine	Ref. (48)

and data safety affairs, trial submission, monitoring, data management, and biostatistical support. Harmonized clinical study documents including protocols, diagnostic criteria, and clinical outcome parameters are provided for all studies to allow rapid preparation of clinical trials and comparison of outcomes among the various trials. Measures for quality assurance include recruitment of patients from specialized university institutions and from observational studies, the use of standardized diagnostic criteria, and the collection of a harmonized set of data in a secure common database. This approach will allow to perform excellent systematic and comprehensive analyses, and to compare the results across all trials.

Clinical trials will be accompanied by a comprehensive biomarker program to understand pathomechanisms of relevance for drug efficacy and to identify companion diagnostics. The biomarker platform will provide comprehensive phenotyping for all trials including the analyses of soluble markers for inflammation and endothelial dysfunction, autoantibodies, immune cell phenotyping, viral persistence, and reactivation, as well as high-resolution approaches such as single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) and proteomics (15, 55–57). Special attention needs to be given to the observation that single biomarkers often fail to capture the properties of complex diseases. New proteomic techniques allow to measure signatures in human serum and plasma at low costs, and can rapidly be translated into panel assays that suit routine testing (56, 57). High-resolution scRNA-seq can assess all immune cells and deviations of their molecular programs in parallel, allowing unravelling alterations in subpopulations unamenable by routine diagnostics as well as the development of novel signatures for disease and treatment outcome (55, 58). To assure quality of biomaterial and comparability of laboratory results, all blood samples will be collected in a harmonized manner, and then processed and stored according to standard operating procedures (SOPs) at local biobanks.

A diagnostic platform will perform structural and functional MRI studies and vascular diagnostics before and after interventions, including assessments of endothelial function and perfusion using non-invasive detection and measurement of endothelial dysfunction *via* Endo-PATTM, optical coherence tomography angiography (OCT-A), and arterial spin labeling (ASL) MRI (18, 59). Diagnostic assessments will be performed using harmonized protocols that have been previously established within the German National Pandemic Cohort Network (NAPKON) (60).

Links between clinical, diagnostic, and biomarker data will be established *via* bioinformatics, statistics, machine learning, and AI with the overarching goal to identify subgroups responding to the different therapeutic strategies, to further elucidate the pathogenesis of PCS and ME/CFS, and to identify diagnostic and prognostic biomarkers.

The first proof-of-concept trials (in phase II settings) performed are hypothesis-driven with a rationale based on clinical phenotypes and existing biomarkers. Repurposing of drugs will guarantee rapid trial initiation and drug availability. To assess the role of autoantibodies, a proof-of-concept trial with repetitive immunoadsorption in PC ME/CFS (NCT05629988) as well as a randomized controlled trial (RCT) with a sham-apheresis in postinfectious and PC ME/CFS with autoantibodies will be performed (NCT05710770) (61). Patients responding to immunoadsorption but relapsing will be treated in a consecutive trial with a B cell depleting monoclonal antibody. To treat endothelial dysfunction and hypoperfusion in PCS and PC ME/CFS, a phase II trial with the sGC stimulator vericiguat has been initiated (NCT05697640). Positive effects of prednisolone treatment in PCS with neurological symptoms have been suggested in case series (62). A RCT with high dose prednisolone will therefore be performed in PCS with predominant neurocognitive impairment, in which inflammation and autoantibodies targeting brain epitopes are common (17). Hyperbaric oxygen therapy was already shown to improve fatigue and cognitive impairment in a sham-controlled trial in long COVID patients (32). The efficacy of HBOT in patients with ME/CFS with moderate to severe cognitive impairment will be studied, too.

Based on results of these phase II trials, drugs and medical devices will be identified to be further evaluated in phase III trials together with the NAPKON-TIP (National Pandemic Cohort Network – Therapeutic Intervention Platform) supported by the German Network University Medicine (NUM) and international partners. The patient organizations Long Covid Deutschland and Deutsche Gesellschaft für ME/CFS are included and participate in the conception and conduction of all clinical trials as well as in the translation of the biomedical research results. Collaboration with the pharmaceutical industry is desired for fast access to drugs, financial support, achieving rapid licensing, and integrating further drugs to be developed.

Conclusion

Our concept of a multipronged clinical trial platform approach addresses the complexity and heterogeneity of PCS and ME/CFS, enabling to test numerous drugs in clinical trials in a harmonized manner accompanied by comprehensive mechanistic studies. Such an

approach will pave the way for more rapid development of drugs for PCS and ME/CFS to find therapeutic solutions for specific subgroups and finally all patients. Further, it will allow the development and identification of precise diagnostic, prognostic and companion biomarkers ultimately leading to targeted and individualized therapies combatting the different disease mechanisms. Finally, the identification of biomarkers predicting response to treatment provides strong evidence for causative pathomechanisms.

Author's note

Further members of the NKSG Study Group are: Fatma Amari, Christine Appelt, Silvia Augustin, Sandra Bauer, Janina Behrends, Fabian Boesl, Benno Bremer, Isabel Bünger, Adeline Dehlinger, Vadim Farztdinov, Manuela Fiedler, Helma Freitag, Anja Freiwald, Anna Hausruckinger, Tim Hartung, Johanna Herzog, Uta Hoppmann, Claudia Kedor, Kristin Kräker, Stephan Krohn, Joseph Kuchling, Carla Leutloff, Lucie Yuanling Li, Philippe Manceau, Maron Mantwill, Kirstin Mittelstraß, Astrid Nümann, Vanessa Raeder, Lukas Reeß, Valentin Riedl, Hadi Salih, Franziska Sotzny, Silvia Thiel, Friederike Ufer, Katrin Vogt, Katharina Wurdack, Claus Zimmer.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

Author contributions

CS, SB, and UB developed the concept of the studies. BS, CaF, HPru, ChF, and JB-S gave important input to the study concepts. CS was the guarantor, wrote the original draft of the paper. CS,

UB, BS, CaF, HA, JBS, CM, ACA, JLS, FP, MR, SS, DH, and CH reviewed and edited the paper. CH attested that all listed authors meet authorship criteria and that no others meeting the criteria have been omitted. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding

The clinical trial platform is funded by the Bundesministerium für Bildung und Forschung (German Ministry of Education and Research), Grant 01EP2201.

Conflict of interest

The Charité Universitätsmedizin Berlin holds a patent for the use of vericiguat in Post-COVID Syndrome. CS, JB-S, CH, KW, ES, CaF, HPru, HPRe, M-LM, HA, ChF, HZ, BS, CM, MT, AK, MR, MM, LS, FKö, FP, LB, and SB are employed at Charité Universitätsmedizin Berlin.

CM was employed by Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

The Handling Editor NS declared a past collaboration with the Author CS.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

1. Ballering AV, van Zon SKR, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet*. (2022) 400:452–61. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01214-4
2. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. (2022) 28:1461–7. doi: 10.1038/s41591-022-01840-0
3. Tran VT, Porcher R, Pane I, Ravaut P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. *Nat Commun*. (2022) 13:1812. doi: 10.1038/s41467-022-29513-z
4. Nittas V, Gao M, West EA, Ballouz T, Menges D, Wulf Hanson S, et al. Long COVID through a public health lens: an umbrella review. *Public Health Rev*. (2022) 43:1604501. doi: 10.3389/phrs.2022.1604501
5. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, Zhang AXD, O'Mahoney LL, Stephenson TJ, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: a meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect*. (2022) 84:158–70. doi: 10.1016/j.jinf.2021.11.011
6. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cells*. (2022) 185:881–95.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014
7. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. (2023) 21:133–46. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2
8. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med*. (2022) 28:1706–14. doi: 10.1038/s41591-022-01909-w
9. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med*. (2022) 28:911–23. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6
10. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Hanitsch LG, Zoller T, et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun*. (2022) 13:5104. doi: 10.1038/s41467-022-32507-6
11. Bonilla H, Quach TC, Tiwari A, Bonilla AE, Miglis M, Yang PC, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is common in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): results from a post-COVID-19 multidisciplinary clinic. *Front Neurol*. (2023) 14:1090747. doi: 10.3389/fneur.2023.1090747
12. Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, Lorusso L, Helland IB, Martin JA, et al. European network on Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (EUROMENE): Expert consensus on the diagnosis, service provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. *Medicina*. (2021) 57:510. doi: 10.3390/medicina57050510
13. Roessler M, Tesch F, Batram M, Jacob J, Loser F, Weidinger O, et al. Post-COVID-19-associated morbidity in children, adolescents, and adults: a matched cohort study including more than 157,000 individuals with COVID-19 in Germany. *PLoS Med*. (2022) 19:e1004122. doi: 10.1371/journal.pmed.1004122
14. Ledford H. Long-COVID treatments: why the world is still waiting. *Nature*. (2022) 608:258–60. doi: 10.1038/d41586-022-02140-w
15. Sotzny F, Filgueiras IS, Kedor C, Freitag H, Wittke K, Bauer S, et al. Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in post COVID

syndrome correlate with symptom severity. *Front Immunol.* (2022) 13:981532. doi: 10.3389/fimmu.2022.981532

16. Son K, Jamil R, Chowdhury A, Mukherjee M, Venegas C, Miyasaki K, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. *Eur Respir J.* (2023) 61:2200970. doi: 10.1183/13993003.00970-2022

17. Franke C, Boesl F, Goeraci Y, Gerhard A, Schweitzer F, Schroeder M, et al. Association of cerebrospinal fluid brain-binding autoantibodies with cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome. *Brain Behav Immun.* (2023) 109:139–43. doi: 10.1016/j.bbi.2023.01.006

18. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* (2022) 20:138. doi: 10.1186/s12967-022-03346-2

19. Newell KL, Waickman AT. Inflammation, immunity, and antigen persistence in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Opin Immunol.* (2022) 77:102228. doi: 10.1016/j.coi.2022.102228

20. Fluge Ø, Tronstad KJ, Mella O. Pathomechanisms and possible interventions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Clin Invest.* (2021) 131:e150377. doi: 10.1172/JCI150377

21. Steiner S, Becker SC, Hartwig J, Sotzny F, Lorenz S, Bauer S, et al. Autoimmunity-related risk variants in PTPN22 and CTLA4 are associated with ME/CFS with infectious onset. *Front Immunol.* (2020) 11:578. doi: 10.3389/fimmu.2020.00578

22. Sato W, Ono H, Matsutani T, Nakamura M, Shin I, Amano K, et al. Skewing of the B cell receptor repertoire in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun.* (2021) 95:245–55. doi: 10.1016/j.bbi.2021.03.023

23. Sandvik MK, Sørland K, Leirgul E, Rekeland IG, Stavland CS, Mella O, et al. Endothelial dysfunction in ME/CFS patients. *PLoS One.* (2023) 18:e0280942. doi: 10.1371/journal.pone.0280942

24. Hornig M, Montoya JG, Klimas NG, Levine S, Felsenstein D, Bateman L, et al. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Sci Adv.* (2015) 1:e1400121. doi: 10.1126/sciadv.1400121

25. VanElzakker MB, Brumfield SA, Lara Mejia PS. Neuroinflammation and cytokines in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a critical review of research methods. *Front Neurol.* (2018) 9:1033. doi: 10.3389/fneur.2018.01033

26. Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN, Maecker HT, Rosenberg-Hasson Y, Valencia JJ, et al. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2017) 114:E7150–8. doi: 10.1073/pnas.1710519114

27. Jason LA, Cotler J, Islam MF, Sunquist M, Katz BZ. Risks for developing Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in college students following infectious mononucleosis: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* (2021) 73:e3740–6. doi: 10.1093/cid/ciaa1886

28. Saccà F, Barnett C, Vu T, Peric S, Phillips GA, Zhao S, et al. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). *J Neurol.* (2023) 270:2096–105. doi: 10.1007/s00415-022-11517-w

29. Becker NP, Haberland A, Wenzel K, Göttel P, Wallukat G, Davideit H, et al. A three-part, randomised study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and mode of action of BC 007, Neutraliser of pathogenic autoantibodies against G-protein coupled receptors in healthy, young and elderly subjects. *Clin Drug Investig.* (2020) 40:433–47. doi: 10.1007/s40261-020-00903-9

30. Young JL. Use of lisdexamfetamine dimesylate in treatment of executive functioning deficits and chronic fatigue syndrome: a double blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res.* (2013) 207:127–33. doi: 10.1016/j.psychres.2012.09.007

31. Armstrong PW, Anstrom KJ, O'Connor CM VICTORIA Study Group. Vericiguat in heart failure with reduced ejection fraction. Reply. *N Engl J Med.* (2020) 383:1497–8. doi: 10.1056/NEJMc2027731

32. Zilberman-Itskovich S, Catalogna M, Sasson E, Elman-Shina K, Hadanny A, Lang E, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial. *Sci Rep.* (2022) 12:11252. doi: 10.1038/s41598-022-15565-0

33. Strayer DR, Young D, Mitchell WM. Effect of disease duration in a randomized phase III trial of rintatolimod, an immune modulator for Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *PLoS One.* (2020) 15:e0240403. doi: 10.1371/journal.pone.0240403

34. O'Kelly B, Vidal L, McHugh T, Woo J, Avramovic G, Lambert JS. Safety and efficacy of low dose naltrexone in a long covid cohort: an interventional pre-post study. *Brain Behav Immun Health.* (2022) 24:100485. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100485

35. Polo O, Pesonen P, Tuominen E. Low-dose naltrexone in the treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Fatigue: Biomed Health Behav.* (2019) 7:207–17. doi: 10.1080/21641846.2019.1692770

36. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet.* (2022) 400:359–68. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6

37. Zheng J, Wu J, Ding X, Shen HC, Zou G. Small molecule approaches to treat autoimmune and inflammatory diseases (part I): kinase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* (2021) 38:127862. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.127862

38. Glynne P, Tahmasebi N, Gant V, Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *J Investig Med.* (2022) 70:61–7. doi: 10.1136/jim-2021-002051

39. Miwa K. Oral minocycline therapy improves symptoms of Myalgic encephalomyelitis, especially in the initial disease stage. *Intern Med.* (2021) 60:2577–84. doi: 10.2169/internalmedicine.6082-20

40. Bramante CT, Buse JB, Liebovitz D, Nicklas J, Puskas MA, Cohen K, et al. Outpatient treatment of Covid-19 with metformin, ivermectin, and fluvoxamine and the development of long Covid over 10-month follow-up. *medRxiv* [Epub ahead of preprint] (2022). doi: 10.1101/2022.12.21.22283753

41. Siebert N, Duchow A, Paul F, Infante-Duarte C, Bellmann-Strobl J. Inebilizumab in AQP4-ab-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Drugs Today (Barc).* (2021) 57:321–36. doi: 10.1358/dot.2021.57.5.3265453

42. Neys SFH, Rip J, Hendriks RW, Corneth OBJ. Bruton's tyrosine kinase inhibition as an emerging therapy in systemic autoimmune disease. *Drugs.* (2021) 81:1605–26. doi: 10.1007/s40265-021-01592-0

43. Joseph P, Pari R, Miller S, Warren A, Stovall MC, Squires J, et al. Neurovascular dysregulation and acute exercise intolerance in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a randomized, Placebo-Controlled Trial of Pyridostigmine. *Chest.* (2022) 162:1116–26. doi: 10.1016/j.chest.2022.04.146

44. Dal Negro RW, Turco P, Povero M. Nebivolol: an effective option against long-lasting dyspnoea following COVID-19 pneumonia - a pivotal double-blind, cross-over controlled study. *Multidiscip Respir Med.* (2022) 17:886. doi: 10.4081/mrm.2022.886

45. Leitzke M. Is the post-COVID-19 syndrome a severe impairment of acetylcholine-orchestrated neuromodulation that responds to nicotine administration? *Bioelectron Med.* (2023) 9:2. doi: 10.1186/s42234-023-00104-7

46. Crosby LD, Kalanidhi S, Bonilla A, Subramanian A, Ballon JS, Bonilla H. Off label use of aripiprazole shows promise as a treatment for Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a retrospective study of 101 patients treated with a low dose of aripiprazole. *J Transl Med.* (2021) 19:50. doi: 10.1186/s12967-021-02721-9

47. Blockmans D, Persoons P. Long-term methylphenidate intake in chronic fatigue syndrome. *Acta Clin Belg.* (2016) 71:407–14. doi: 10.1080/17843286.2016.1200816

48. Fesharaki-Zadeh A, Lowe N, Arnsten AFT. Clinical experience with the α 2A-adrenoceptor agonist, guanfacine, and N-acetylcysteine for the treatment of cognitive deficits in "Long-COVID19". *Neuroimmunol Rep.* (2023) 3:100154. doi: 10.1016/j.nerep.2022.100154

49. Fluge Ø, Rekeland IG, Lien K, Thürmer H, Borchgrevink PC, Schäfer C, et al. B-lymphocyte depletion in patients with Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a randomized, double-blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med.* (2019) 170:585–93. doi: 10.7326/M18-1451

50. Fluge Ø, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, et al. B-lymphocyte depletion in Myalgic encephalopathy/ chronic fatigue syndrome. An open-label phase II study with rituximab maintenance treatment. *PLoS One.* (2015) 10:e0129898. doi: 10.1371/journal.pone.0129898

51. Bungenberg J, Humkamp K, Hohenfeld C, Rust MI, Ermis U, Dreher M, et al. Long COVID-19: objectifying most self-reported neurological symptoms. *Ann Clin Transl Neurol.* (2022) 9:141–54. doi: 10.1002/acn3.51496

52. Heine JSK, Schwichtenberg K, Hartung TJ, Rekers S, Chien C, Boesl F, et al. Structural brain changes in patients with post-COVID fatigue: a prospective observational study. *EClinicalMedicine.* (2023) 58:101874. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101874

53. Jäkel B, Kedor C, Grabowski P, Wittke K, Thiel S, Scherbakov N, et al. Hand grip strength and fatigability: correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS. *J Transl Med.* (2021) 19:159. doi: 10.1186/s12967-021-02774-w

54. Carruthers BM, Jain AK, de Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr.* (2003) 11:7–115. doi: 10.1300/J092v11n01_02

55. Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, Baßler K, Schlickeiser S, Zhang B, et al. Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. *Cells.* (2020) 182:1419–40.e23. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.001

56. Messner CB, Demichev V, Wendisch D, Michalick L, White M, Freiwald A, et al. Ultra-high-throughput clinical proteomics reveals classifiers of COVID-19 infection. *Cell Syst.* (2020) 11:11–24.e4. doi: 10.1016/j.cels.2020.05.012

57. Wang Z, Cryar A, Lemke O, Tober-Lau P, Ludwig D, Helbig ET, et al. A multiplex protein panel assay for severity prediction and outcome prognosis in patients with COVID-19: an observational multi-cohort study. *EClinicalMedicine.* (2022) 49:101495. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101495

58. German COVID-19 Omics Initiative (DeCOI) Aschenbrenner AC, Mouktaroudi M, Krämer B, Oestreich M, Antonakos N, et al. Disease severity-specific neutrophil

signatures in blood transcriptomes stratify COVID-19 patients. *Genome Med.* (2021) 13:7. doi: 10.1186/s13073-020-00823-5

59. Schlick S, Lucio M, Wallukat G, Bartsch A, Skornia A, Hoffmanns J, et al. Post-COVID-19 syndrome: retinal microcirculation as a potential marker for chronic fatigue. *Int J Mol Sci.* (2022) 23:13683. doi: 10.3390/ijms232213683

60. Schons M, Pilgram L, Reese JB, Stecher M, Anton G, Appel KS, et al. The German National Pandemic Cohort Network (NAPKON): rationale, study design and baseline characteristics. *Eur J Epidemiol.* (2022) 37:849–70. doi: 10.1007/s10654-022-00896-z

61. Mohamed Hussein AAR, Ibrahim M, Makhlof HA, Makhlof NA, Abd-Elal HK, Kholief KMS, et al. Value of montelukast as a potential treatment of post-COVID-19 persistent cough: a non-randomized controlled pilot study. *Egypt J Bronchol.* (2022) 16:1–5. doi: 10.1186/s43168-022-00154-6

62. Utrero-Rico A, Ruiz-Ruigómez M, Laguna-Goya R, Arrieta-Ortubay E, Chivite-Lacaba M, González-Cuadrado C, et al. A short corticosteroid course reduces symptoms and immunological alterations underlying long-COVID. *Biomedicine.* (2021) 9:1540. doi: 10.3390/biomedicine9111540

Glossary

AI	artificial intelligence
ANA	antinuclear antibodies
ASL	arterial spin labeling
BTK	Bruton tyrosinkinase
CTO	Clinical trial office
EBV	Epstein–Barr virus
Endo-PAT™	Brand name
GPCR	G protein-coupled receptor
HBOT	Hyperbaric oxygen therapy
JAK	Janus kinase
LC	Long COVID
ME/CFS	myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome
MHC	major histocompatibility complex
MRI	magnetic resonance imaging
NAPKON	National Pandemic Cohort Network
NAPKON-TIP	National Pandemic Cohort Network – Therapeutic Intervention Platform
NCT	National Clinical Trials Number = ClinicalTrials.gov Identifier
NKSG	Nationale Klinische Studien Gruppe = National Clinical Study Group
NUM	Network University Medicine
OCT-A	optical coherence tomography angiography
PC	Post COVID
PCS	post-COVID-19 syndrome
PDE5	phosphodiesterase type 5
PEM	post-exertional malaise
POTS	postural tachycardia syndrome
RCT	randomized controlled trials
RNA	Ribonucleic acid
scRNA-seq	single-cell RNA sequencing
sGC	Soluble guanylate cyclase
SOP	standard operating procedures
TLR-3	toll-like receptors 3
WHO	World Health Organisation



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

Bundesministerium für Gesundheit
11 BMG
53107 Bonn

Die Präsidenten

Ansprechpartner/in BfArM: [REDACTED]
Ansprechpartner/in PEI: [REDACTED]
TEL BfArM +49 (0)228 99 307-3219
TEL PEI +49 (0)610377-2064
FAX BfArM +49 (0)22899307-5514
FAX PEI +49 (0)610377-1240

GESCHZ BfArM 10-2023-36524
GESCHZ PEI N2.00.01.00/0027#0329
Bonn/ Langen, 05.09.2023

Per E-Mail an: 11@bmg.bund.de; 114@bmg.bund.de

Long COVID – aktuelle klinische Prüfungen, Bewertung off-label-Therapie

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-40900, 25.08.2023

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in BfArM:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Berichterstatter/in PEI:

[REDACTED]

Zu oben genanntem Erlass berichten das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wie folgt:

Beim PEI sind keine Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung zum Krankheitsbild Long- bzw. Post-COVID eingegangen. Beim BfArM konnten insgesamt sechs Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung identifiziert werden.

BC 007

Es wurden zwei Genehmigungsanträge für klinische Prüfungen mit BC 007 gestellt und genehmigt. Das Aptamer BC 007 ist ein synthetisches Oligonukleotid, welches Autoantikörper gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) neutralisieren kann. Diese stehen im Verdacht, bei einem Teil der Patienten ursächlich für die Long-COVID-Symptomatik verantwortlich zu sein. Es wird postuliert, dass bei GPCR-Autoantikörper-positiv getesteten Personen eine Verbesserung des Gesundheitszustandes durch eine Infusionsbehandlung mit BC 007 erzielt werden kann.

Die multinationale klinische Prüfung mit dem Titel "A prospective, double-blind, randomised, parallel group, placebo controlled, multicentre, Phase II study to investigate the efficacy, GPCR autoantibody neutralising effect, safety, and tolerability of BC 007 in participants with long COVID" (EudraCT-Nr. [2022-003452-14](#)) wurde vom Hersteller, der Firma Berlin Cures, eingereicht und bisher in Deutschland und in Finnland genehmigt. Als weitere Länder sind Österreich, Polen, Spanien und die Schweiz vorgesehen. Primäre Endpunkte der Studie sind die Wirksamkeit zweier unterschiedlicher Dosierungen von BC 007 auf die Fatigue-Symptomatik bei Long-COVID-Patienten im Vergleich zu Placebo. Als sekundäre Endpunkte sind der Vergleich der Autoantikörper-neutralisierenden Effekte zwischen den unterschiedlichen BC 007 Dosierungen und Placebo sowie verschiedenen Lebensqualitäts- und „Patient Reported Outcome“ (PRO)-Parametern vorgesehen. Neben Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten sollen auch Viruslast und Blutgerinnungsfunktion als weitere sekundäre Endpunkte untersucht werden. Insgesamt ist der Einschluss von 114 Personen, davon 53 in Deutschland, geplant. Die klinische Prüfung wurde am 2. Mai 2023 in Deutschland gestartet und soll hier über 18 Monate durchgeführt werden. Für die Gesamtstudiendauer wurde vom Sponsor ein Zeitraum von zwei Jahren angegeben.

Die zweite klinische Prüfung (EudraCT-Nr. [2022-001781-35](#)) mit dem Titel „Prospective, explorative, randomized, controlled, double-blind, cross-over phase IIa clinical trial to investigate safety and tolerability as well as potential clinical effects of BC007 in patients with post-COVID syndrome“ wird von der Augenklinik der Universität Erlangen gesponsert und nur in Deutschland durchgeführt. Als primärer Endpunkt ist das Auftreten therapiebedingter unerwünschter Ereignisse im 28-tägigen Zeitraum nach Gabe des Prüfpräparats im Cross-over-Vergleich zwischen den beiden Studienarmen angegeben. Weitere sekundäre Endpunkte betreffen Fatigue-Symptomatik, Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, Mikrozirkulation des Augenhintergrunds sowie der qualitative Nachweis von funktionellen GPCR-Autoantikörpern. Insgesamt sollen 30 Personen in die Studie eingeschlossen werden. Die geplante Studiendauer ist mit 11 Monaten angegeben, der Studienstart war am 16. Mai 2023.

Beide klinischen Prüfungen mit BC 007 werden noch aktiv durchgeführt, Ergebnisse liegen nicht vor. Da mit BC 007 bisher nur eine klinische Prüfung der Phase I abgeschlossen und ausgewertet ist und das Arzneimittel bisher nicht zugelassen ist, steht das Arzneimittel für einen Off-Label Use derzeit nicht zur Verfügung.

Bemnifosbuvir (RO7496998)

Eine weitere klinische Studie wurde mit dem Virostatikum Bemnifosbuvir (RO7496998) genehmigt und teilweise durchgeführt. Die klinische Prüfung mit dem Titel „A multicenter, observational, 6 month follow-up study of patients with Covid 19 previously enrolled in a RO7496998 (AT-527) study“ (EudraCT-Nr. [2021-000627-12](#)), die in weltweit 10 Ländern darunter auch Deutschland durchgeführt wurde, wurde durch den Sponsor, die Firma F. Hoffmann-La Roche, vorzeitig abgebrochen. Die als reine Nachbeobachtungsstudie zu einer aktiven Behandlungsvorstudie konzipierte Untersuchung konnte nur 7% der vorgesehenen Personen auswerten. Klare Hinweise auf relevante klinische Effekte fanden sich nicht. Das Arzneimittel ist derzeit nicht zugelassen.

Iloprost (Ventavis®)

Für das Arzneimittel Iloprost wurde eine klinische Prüfung zur inhalativen Anwendung bei belastungsinduzierter pulmonaler Hypertonie nach einer COVID-19 Infektion vom Sponsor Universität Gießen/Marburg beantragt und genehmigt.

Das Prostaglandin-Derivat ist unter dem Handelsnamen Ventavis® zur inhalativen Behandlung einer schweren primären pulmonalen Hypertonie zugelassen. Die klinische Prüfung mit dem Titel „Acute effect of iloprost (Ventavis®) inhalation in patients with exercise-induced pulmonary hypertension after a COVID-19 infection“ (EudraCT-Nr. 2022-003725-22) ist als multizentrische einarmige Phase II Machbarkeitsstudie (feasibility study) konzipiert. Im Rahmen dieser Pilotstudie sollen 12 Patienten mit Zeichen einer belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie nach einer durchgemachten COVID-19 Infektion eingeschlossen werden, um aus den gewonnenen Daten die Machbarkeit und ggf. erforderliche Fallzahl für eine mögliche Placebo-kontrollierte Anschlussstudie abschätzen zu können. Primäre Zielgröße ist die Änderung der pulmonalen Hämodynamik nach inhalativer Gabe von Ventavis®. Als sekundäre Ziele werden neben Sicherheit und Verträglichkeit die Behandlungseffekte auf belastungsinduzierte Veränderungen und weitere pulmonale Parameter angegeben. Die klinische Prüfung wurde am 27. März 2023 vom BfArM genehmigt. Der Sponsor schätzt die Gesamtstudiendauer auf 9 Monate bei einem Screening-Bedarf von ca. 120 Personen.

Prednisolon/B-Vitamin-Komplex

In einer BMBF-geförderten klinischen Prüfung werden das Kortikosteroid Prednisolon (Predni H Tablinen®) sowie ein Vitamin-B-Kombinationspräparat (Vitamin B Komplex Forte Hevert®, Vitamine B1/B6/B12) jeweils einzeln oder in Kombination gegen Placebo in der Indikation Post-COVID geprüft. Sponsor der mononationalen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, vierarmigen Parallelgruppenstudie der Phase IIIb ist die Universität Würzburg. In die Studie mit dem Titel „Prednisolone and vitamin B1, B6, and B12 in patients with Post-COVID-19-Syndrome (PC19S) – a randomized controlled trial in primary care“ (EudraCT-Nr. [2022-001041-20](#)) sollen abgestuft zunächst 100, nach Beleg der Machbarkeit, insgesamt 340 Patienten eingeschlossen werden. Als primäre Ziele werden die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Durchführbarkeit der Behandlung von Patienten mit Post-COVID-Symptomen in der Primärversorgung genannt. Sekundäre Ziele sind nicht angegeben. Die klinische Prüfung wurde am 14. Oktober 2022 vom BfArM genehmigt. Der Sponsor geht von einer Gesamtstudiendauer von 20 Monaten aus.

Vericiguat (Verquvo®)

Eine klinische Prüfung mit dem Wirkstoff Vericiguat wurde vom Sponsor Bayer AG beantragt. Vericiguat (Verquvo®) ist zur Behandlung einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (HFrEF) seit 2021 zugelassen. In die mononational durchgeführte klinische Prüfung mit dem Kurztitel „A study to investigate improvement in physical function with Vericiguat compared with Placebo in participants aged 18 to 50 years with post-COVID-19 syndrome (PCS and PCS/CFS)“ (EudraCT-Nr. [2021-005494-11](#)) sollen insgesamt 104 Personen eingeschlossen werden. Primärer Endpunkt ist die Veränderung des „Physical Function“-Scores (SF-36-PF) des SF-36-Gesundheitsfragebogens zwischen Ausgangswert und Woche 10 der Behandlung. Sekundäre Endpunkte sind die Ermittlung der Anzahl von „Respondern“, definiert als eine mindestens 10-Punkte-Zunahme des SF-36-PF-Skalen-Werts innerhalb von 10 Wochen, verschiedene Veränderungen in den anderen Sub-Scores des SF-36-Fragebogens, Veränderung der Müdigkeit und der Handgriffkraft sowie die Erfassung der Nebenwirkungen. Die klinische Prüfung wurde am 14. März 2023 vom BfArM genehmigt; der Sponsor schätzt die Gesamtstudiendauer auf 10 Monate.

Aktueller Sachstand der klinischen Prüfungen

Alle oben genannten klinischen Prüfungen laufen derzeit noch und sind nicht abgeschlossen. Da eine Zusammenfassung der Ergebnisse einer klinischen Prüfung erst spätestens 12 Monate nach ihrem Ende eingereicht werden muss, ist je nach tatsächlichem Studienende und Dauer der Auswertung frühestens 2024 mit ersten Ergebnissen zu den Substanzen zu rechnen. Alle aufgeführten zugelassenen Substanzen (Iloprost, Vericiguat, Prednisolon, Vitamin B1/B6/B12-Komplex) stehen arzneimittelrechtlich für einen Off-Label Use zur Verfügung.

Einschätzung der Therapieansätze von Prof. Scheibenbogen/Prof. Schieffer

Zu der erbetenen abgestimmten Einschätzung und Bewertung der Therapieansätze, die von Frau Prof. Dr. Scheibenbogen und Herrn Prof. Dr. Schieffer vorgeschlagen oder genutzt werden, teilen beide Bundesoberbehörden mit, keine neuen Informationen erhalten zu haben, die nicht bereits Gegenstand vorheriger Berichte waren. Wir möchten noch auf eine unlängst veröffentlichte Übersichtsarbeit der Gruppe um Frau Prof. Scheibenbogen hinweisen, die in der Anlage beiliegt. In der Arbeit ist in Tabelle 1 eine Übersicht der in Deutschland und anderen Ländern laufenden klinischen Studien zu Long- bzw. Post-Covid-Erkrankungen sowie dem Myalgischen Enzephalomyelitis/Chronischen Fatigue-Syndrom (ME/CFS) aufgeführt. Die in der Tabelle 1 aufgeführten Wirkstoffe bzw. Verfahren sind mit Ausnahme von Temelimab, Meplazumab, Ampligen, BC 007 und Ibudilast in Deutschland zugelassen. Vortioxetin (Brintellix®) wurde 2016 in Deutschland vom Hersteller aus Erstattungsgründen vom Markt genommen.

Eigene Recherchen haben zusätzlich zu den in der Publikation erwähnten Substanzen noch klinische Studien mit den zugelassenen Arzneimitteln Fluvoxamin (Fevarin® u.a.) und Anakinra (Kineret®) und den Nahrungsergänzungsmitteln Pycnogenol® (Küstenkiefernrindenextrakt) und Testofen® (Bockshornklee-Extrakt) ergeben. Für alle Produkte liegen keine Daten zur Wirksamkeit in der Indikation Long-/Post-COVID vor.

Prof. Dr. K. Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte

Prof. Dr. K. Cichutek
Präsident
Paul-Ehrlich-Institut

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '112@bmg.bund.de' <112@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 6 BfArM <6@bfarm.de>; 64
CC: <64@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 7 BfArM
<7@bfarm.de>; 8 BfArM <8@bfarm.de>; 9 BfArM
<9@bfarm.de>; 61 <61@bfarm.de>
Gesendet am: 27.03.2020 17:40:02
Betreff: Bericht: "Abfrage Regelungsbedarf Rechtsverordnung nach
IfSG"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 27.03.2020

GESCHZ 64-2020-60496

Abfrage Regelungsbedarf Rechtsverordnung nach IfSG

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 112-42002-05 vom 25.03.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zu dem Erlass einer auf § 5 Abs. 2 Nr. 4 IfSG n.F. gestützten Rechtsverordnung macht das BfArM folgende Vorschläge.

Vorbemerkung:

Dem BfArM ist wichtig, dass bei allen gegenwärtigen Anstrengungen während der gegenwärtigen Situation zur Verbesserung der Versorgungslage mit Therapieansätzen und Schutzausrüstungen zwar zeitweilig jede Möglichkeit der Vereinfachung und Beschleunigung genutzt werden muss, jedoch keine Abstriche an der gerade in der Krise notwendigen Vigilanz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten vorgenommen werden. Entsprechende Melde- und Anzeigepflichten sollten daher grundsätzlich nicht Gegenstand von abweichenden Regelungen sein.

Die Risikoüberwachung von Arzneimitteln und Medizinprodukten muss jederzeit auf hohem Niveau gewährleistet bleiben.

1. Zeitweilige Ausnahmen von Vorschriften des AMG

a.) Regelungen zur Herstellung, Kennzeichnung von Arzneimitteln

aa.) Das BfArM regt insgesamt an, zumindest für Arzneimittel zur Behandlung von COVID-19 bzw. Begleiterkrankungen oder solchen Arzneimitteln, für die Versorgungsengpässe bestehen, Ausnahmen von den Kennzeichnungs- und Herstellungsvorschriften vorzusehen. Diese bereits in der AMGZSAV, konkret §§ 5 und 6 AMGZSAV, vorgesehenen Möglichkeiten gelten dort aber nur für Arzneimittel, die auf besondere Veranlassung der zuständigen obersten Bundes- oder Landesbehörden für die Bereiche des Zivil- und Katastrophenschutzes, der Bundeswehr, der Bundespolizei oder der Bereitschaftspolizeien der Länder beschafft und von ihnen oder durch die von ihnen beauftragten Stellen zur Aufgabenerfüllung in diesen Bereichen in den Verkehr gebracht werden. Eine bundeseinheitliche und nicht auf derartig beschaffte Arzneimittel beschränkte Regelung wäre zu begrüßen.

bb.) Für Arzneimittel, die in klinischen Prüfungen oder Arzneimittelhärtefallprogrammen zur Anwendung kommen und die Relevanz für die Bewältigung der Epidemie und ihrer gesundheitlichen Folgen für die Bevölkerung haben, wird angeregt, in § 10 AMG auch fremdsprachige Beschriftungen zu erlauben. Es sollte zulässig sein, den Zusatz „zur klinischen Prüfung bestimmt“ sowohl in anderen Sprachen wie auch dem Wortlaut ähnlich anzubringen, wenn das Prüfartzneimittel mit einem Begleitdokument in deutscher Sprache versehen ist, aus dem hervorgeht, dass es sich um ein Prüfartzneimittel handelt und die zuständige Bundesoberbehörde dem zugestimmt hat. Die Verwendung von als Prüfartzneimitteln beschrifteten Arzneimitteln, sollte für Epidemie-relevante Arzneimittel mit Zustimmung der zuständigen Bundesoberbehörde zulässig sein.

b.) Regelungen zur Zulassung oder zur Vereinfachung oder Beschleunigung im Bereich von Zulassungen oder Änderungen von Zulassungen

aa.) Der Bearbeitungszeitraum von 210 Tagen für rein nationale gestellte Zulassungsanträge kann bei Bedarf (z. B. bei einem zur Behandlung von COVID-19-Patienten vorgesehenen Arzneimittel oder zur Vermeidung von Lieferengpässen usw.) jederzeit verkürzt werden. Bei nicht aktuell relevanten Zulassungsanträgen sollte die Option bestehen, die Bearbeitungsfrist auch zu verlängern oder auszusetzen, um wichtige Arzneimittel zu priorisieren. Die gesetzliche Mängelbeseitigungsfrist von sechs Monaten sollte bei Bedarf auch auf Wunsch des Antragstellers verlängert werden können, wenn die Verlängerung der Frist durch die Pandemie erforderlich ist; hierfür wäre eine befristete Ausnahmebestimmung sinnvoll.

bb.) Für MRP-/DCP-Zulassungsanträge hat sich die Koordinierungsgruppe in ihrem Treffen im März 2020 darauf geeinigt, dass der Verfahrensstart und –restart (nach der clock-stop-Phase) vom RMS auf unbestimmte Zeit ausgesetzt werden können, wenn COVID-19 relevante Verfahren priorisiert werden müssen. Auch die Antragsteller können ihre Antwortfrist bei Bedarf auf unbestimmte Zeit verlängern. Sollte ein Verfahren bereits in der letzten Bewertungsphase sein, wurde über ein Zurücksetzen des Restart-Datums und Zurückführen in den clock-stop nachgedacht, diese Maßnahme muss aber von der Europäischen Kommission vor der Umsetzung bestätigt werden. Die anderen o. g. Maßnahmen befinden sich im gesetzlichen Rahmen.

cc.) Aus Sicht des BfArM ist eine (weitere) Vereinfachung oder Beschleunigung des Zulassungsverfahrens nicht erforderlich. Das AMG sieht mit § 28 Abs. 3 AMG bereits national die Möglichkeit der beschleunigten bzw. vorzeitigen Zulassung vor und bietet zudem die Möglichkeit, im Geltungsbereich des AMG nicht zugelassene Arzneimittel in Verkehr zu bringen (vgl. § 79 Abs. 5 AMG sowie AMGZSAV). Unter Berücksichtigung des Zwecks des Zulassungsverfahrens, die Bevölkerung mit ausreichend geprüften und damit sicheren Arzneimitteln zu versorgen, werden daher die bestehenden Regelungen ergänzt um die unter aa.) befürwortete Ausnahmeregelung als ausreichend erachtet.

dd.) Auch wenn laut der Begründung des Gesetzes zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite in BT-Drs. 19/18111 auf Seite 20 „nationale Maßnahmen im Arzneimittel- und Medizinproduktebereich in Krisensituationen durch das Primärrecht des Unionsrechts gerechtfertigt“ sind und „...von primären Grundfreiheiten, wie der Warenverkehrsfreiheit, zum Schutz der Gesundheit abgewichen werden“ kann und „auch die Notstandsklausel in Artikel 347 AEUV eine Abweichung“ erlaubt, möchte das BfArM in Bezug auf mögliche Maßnahmen, die zu einer De-Harmonisierung von Arzneimittelzulassungen führen können und insbesondere zu ggf. möglichen Abweichungen von der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 die Frage stellen, ob dies zielführend wäre, da mit nationalen Sonderregelungen ggf. ein dauerhaftes Auseinanderfallen von harmonisierten Zulassungen verbunden wäre.

Auf den überwiegenden Teil der Zulassungen findet bei Änderungen die Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 Anwendung. Es handelt sich zudem regelmäßig um Zulassungen, die unter Beteiligung mehrerer Mitgliedstaaten erteilt wurden und damit harmonisiert sind, sodass auch Änderungen nur einheitlich in allen betroffenen Mitgliedstaaten umgesetzt werden können. Regelungen, die abweichend von der Verordnung (EG) NR. 1234/2008 ein vereinfachtes oder beschleunigtes Änderungsverfahren vorsehen würden, scheinen daher nicht in Frage zu kommen.

ee.) Zur Einreichung von Variations oder Änderungsanzeigen mit Bezug auf die Pharmakovigilanz schlägt das BfArM schlägt vor, sich bei entsprechenden Variations in der Pandemiesituation auf die für die Arzneimittelsicherheit wesentlichen Aspekte sowie auf Indikationseinschränkungen zu fokussieren.

Pharmazeutische Unternehmer sollten in der Pandemiephase Variations zur Änderung des RMP möglichst nur dann einreichen, wenn sich die angezeigten Änderungen auf zusätzlich Maßnahmen zu Risikominimierung (additional risk minimization measures, RMM) oder zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen (additional Pharmacovigilance measures, PVM) einschließlich der festzulegenden Fristen beziehen.

ff.) Das BfArM informiert an dieser Stelle außerdem noch darüber, dass die Koordinierungsgruppe sich dem Vorschlag der „EU Executive SC on shortages caused by mayor events (COVID) TF“ angeschlossen hat, dass folgende Verfahren prioritär zu bearbeiten sind:

- Sicherheitsüberwachung/Qualitätsmängel
- PRAC-Aktivitäten
- Klinische Studien
- Compassionate use/controlled distribution
- Wesentliche regulatorische Verfahren (Neuzulassung oder Änderung von kritischen Produkten, um potenzielle Engpässe zu vermeiden oder zu minimieren)

In der Koordinierungsgruppe gab es dagegen keine Zustimmung, die Dokumentationsanforderungen für bestimmte Produkte bzgl. der Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität der Arzneimittel zu reduzieren. Hier wurde mehr der Fokus daraufgelegt, die Bewertungszeit der Anträge bei kritischen Produkten/Verfahren zu verkürzen.

gg.) Es wird angeregt zu prüfen, ob die Voraussetzungen für Arzneimittelhärtefallprogramme in § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG (und in der AMHV) im Falle einer Epidemie für die Arzneimittel geöffnet werden können, die der Prophylaxe der epidemischen Erkrankung oder auch ihrer Diagnostik dienlich sein können. Die Formulierung im AMG „und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können“ schränkt die Anwendbarkeit weitgehend auf Therapeutika ein.

In der AMHV sollte der zuständigen Bundesoberbehörde insgesamt mehr Beurteilungsspielraum in der Bestätigung der erforderlichen Anzeige gemäß § 4 Abs. 1 AMHV eingeräumt werden. Die Erfahrungen zeigen, dass viele der in § 3 Abs. 2 AMHV geforderten Unterlagen, bei der Anzeige nicht vollständig beigebracht werden können. Eine Lockerung der Vorschrift, der es der zuständigen Bundesoberbehörde erlaubt, bestimmte Unterlagen später nachzufordern oder von regelhaften Vorlagepflichten wie z.B. in § 3 Abs. 2 Nr. 8 AMHV („... in der Regel durch Vorlage der Ergebnisse konfirmatorischer klinischer Prüfungen, ...“) absehen zu können, könnte die Verfügbarkeit von für die Epidemie-relevanten Arzneimittel deutlich verbessern.

c.) Regelungen zur Genehmigung von klinischen Prüfungen

aa.) Das BfArM regt an, die in §§ 40 ff. AMG bzw. der GCP-V geregelten Bearbeitungsfristen der Bundesoberbehörden von solchen Genehmigungsanträgen klinischer Prüfungen, die nicht mit der Behandlung der epidemischen Krankheit zu tun haben, verlängern oder aussetzen zu können. Diese v. a. zeitliche Entlastung würde es erlauben, die personellen Ressourcen besser auf die Krisensituation bündeln und in den krisenrelevanten Bereichen schneller entscheiden zu können.

bb.) Ferner wird angeregt, die im AMG und GCP-V vorgesehenen impliziten Genehmigungen befristet auszusetzen.

Dies betrifft die in § 42 Abs. 2 Satz 4 AMG für den Fall geregelte implizite Genehmigung, dass die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor innerhalb von höchstens 30 Tagen nach Eingang der Antragsunterlagen keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt. Außerdem betroffen ist die in § 10 Abs. 3 Satz 1 GCP-V vorgesehene implizite Genehmigung von nachträglichen Änderungen. Beide sollten ausgesetzt werden.

Wegen der nach § 10 Abs. 4 Satz 5 GCP-V vorgesehenen impliziten Genehmigung durch die zuständige Ethik-Kommission bei einer Einbeziehung zusätzlicher Prüfstellen, wird auf den Vorschlag unten unter dd. verwiesen; sofern der dortige Vorschlag nicht aufgegriffen werden sollte, wäre hier zu prüfen, ob die an dieser Stelle bestehende implizite Genehmigung zur Beschleunigung und Entlastung der Ethik-Kommissionen nicht beibehalten werden sollte.

cc.) Das BfArM regt an, dass im Falle einer Epidemie die zusätzliche Erhebung von Daten in nichtinterventionellen Prüfungen (z.B. Erregernachweis und Antikörperbestimmungen in Körperflüssigkeiten), die aus Gründen der Erforschung der Epidemie wissenschaftlich sinnvoll und geboten erscheint und nicht oder nur mit einem geringgradig erhöhten Risiko für die Patienten einhergehen, mit Zustimmung der zuständigen Bundesoberbehörde erlaubt werden. Gleiches wäre auch für die geringfügige Überschreitung der Anwendungsbedingungen in der Zulassung solcher Arzneimittel zu erwägen, die für die Bekämpfung der Epidemie durch die zuständige Bundesoberbehörde als sinnvoll erachtet werden und diese der geringfügigen Überschreitung zustimmt. Entsprechende Anpassungen in § 4 Abs. 23 Satz 3 AMG wären hierzu erforderlich.

dd.) Um möglichst rasch klinische Prüfungen mit Epidemie-relevanten Arzneimitteln beginnen zu können, wird angeregt, dass die zusätzliche Beteiligung von lokalen Ethik-Kommissionen zur Feststellung von Eignung und Befähigung der Prüfsentren und Prüfer ausgesetzt und diese Aufgabe – in Analogie zu den zukünftigen Regelungen durch das 4. AMGuaÄndG i.V.m. der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 – vollständig der federführenden Ethikkommission übertragen wird. Die Regelungen in § 8 GCP-V wären entsprechend anzupassen.

ee.) Die Regelungen zur Kennzeichnung von Prüfpräparaten in § 5 Abs. 2 GCP-V sollten flexibilisiert werden, insbesondere sollte auf fest vorgegebene deutschsprachige Formulierungen temporär verzichtet werden können, um den Einsatz internationaler Prüfpräparate zu ermöglichen. Die zuständige Bundesoberbehörde könnte die Angemessenheit der Kennzeichnung im Sinne von Abs. 1 auch bei abweichender Kennzeichnung feststellen und ggf. entsprechende Begleitdokumente tolerieren.

d.) Regelungen zur Abgabe von Arzneimitteln

Gemäß den Regelungen in § 47 Abs. 1 Nr. 2 Buchstabe g) AMG dürfen Arzneimittel, die mit dem Hinweis „Zur klinischen Prüfung bestimmt“ versehen sind, durch pharmazeutische Unternehmer und Großhändler, nur an Krankenhäuser und Ärzte abgegeben werden. Diese wiederum wenden diese Prüfpräparate entweder an den Prüfungsteilnehmern an oder dispensieren an die Prüfungsteilnehmer zur Anwendung im häuslichen Umfeld. Um die Versorgung mit Prüfpräparaten in Situationen sicherzustellen, bei denen Prüfungsteilnehmer nicht mehr ins Prüfzentrum kommen können, werden alternative Vertriebswege vorgeschlagen: Für Prüfzentren in Krankenhäusern sollte der direkte Versand an die Prüfungsteilnehmer durch die entsprechende Krankenhausapotheke erfolgen können; hierfür wäre eine Ausnahmeregelung in der ApBetrO einzufügen. Für die Fälle, in denen der Versand durch den pharmazeutischen Unternehmer oder durch einen Betrieb mit Großhandelserlaubnis direkt zum Prüfungsteilnehmer vorgesehen ist, wäre eine Ausnahmeregelung in § 47 Abs. 1 Nr. 2 Buchstabe g) AMG einzufügen.

e.) Mögliche Regelungen zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)

Es ist nicht auszuschließen, dass das BfArM im weiteren Verlauf der Pandemie einen erheblichen Anstieg von direkt eingehenden UAW-Berichten, ggf. in Kombination mit einem erhöhten Krankenstand, bewältigen muss. Die Tolerierung einer Überschreitung der 15- bzw. 90-Tagefrist zur Weitergabe von beim BfArM direkt eingehenden UAW-Berichten an die EMA kann hier ggf. hilfreich sein.

2. Zeitweilige Ausnahmen von Vorschriften des BtMG, einschließlich Substitution

Über die mit Berichten des BfArM 8-2020-59123 vom 20.03.2020 und 8-2020-59742 vom 24.03.2020 übermittelten Vorschläge hinaus sind aus Sicht des BfArM derzeit keine weiteren Anpassungen der betäubungsmittelrechtlichen Regelungen erforderlich.

3. Zeitweilige Ausnahmen von Vorschriften des MPG

a.) Angesichts des Mangels an medizinischer und persönlicher Schutzausrüstung könnte von antragsbedürftigen und einzelfallbezogenen Verfahren nach § 11 Abs. 1 MPG zugunsten einer typenbezogenen (Sonder-) Zulassung bestimmter Produkte oder Produktgruppen abgewichen werden.

Die Verkehrsfähigkeit bestimmter Medizinprodukte oder persönlicher Schutzausrüstung in Ländern mit hohen Schutzstandards, könnte Grundlage einer Verordnungsbestimmung (oder auch einer Allgemeinverfügung) sein, mit der Verkehrsfähigkeit solcher Produkte allgemein und befristet auch in Deutschland angeordnet wird (vgl. Rundschreiben des Herren Staatssekretäre Dr. Steffen und Böhning vom 13.03.2020 zur Empfehlung über die Bewertung von Schutzgütern). Konkret erteilter Sonderzulassungen durch das BfArM würde es dann nicht mehr bedürfen.

b.) Abweichend von den Vorschriften des § 11 Abs. 1 MPG sollte überlegt werden, die Bundesoberbehörde zu ermächtigen, Sonderzulassungen auch anderen als den Herstellern dieser Medizinprodukte erteilen zu können. Das BfArM hatte derartige Sonderzulassungen zwar jüngst bereits erteilt; dies begegnet jedoch rechtlichen Bedenken, weil nach § 11 Abs. 1 MPG lediglich „abweichend von den Vorschriften des § 6 Abs. 1 und 2“ das erstmalige Inverkehrbringen zugelassen werden kann, was wegen des faktischen Ersatzes für ein Zertifizierungsverfahren, das nur durch den Hersteller zu betreiben ist, einiges dafür spricht, dass auch die die Zertifizierung ersetzende Sonderzulassung vorrangig nur vom Hersteller zu beantragen ist.

c.) Wenn die Übergangsfrist zur MDR wie (ggw. noch) geplant am 26.05.2020 endet, können Sonderzulassungen nicht mehr auf Grundlage von § 11 Abs. 1 MPG erteilt werden. Insofern müsste ohne Verschiebung des Geltungsbeginns der MDR hierfür ggf. eine gesonderte Lösung gefunden werden.

d.) Das BfArM regt eine Ausnahmeregelung zu § 22a Abs. 4 Satz 1 MPG an, nach der keine Genehmigungsfiktion für klinische Prüfungen eintritt, wenn keine Einwände innerhalb von 30 Tagen erhoben wurden. Auf die Ausführungen zu den klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln oben unter Ziffer 1.c. aa. und bb. wird Bezug genommen.

4. Zeitweilige Ausnahmen von Vorschriften des SGB V

Das BfArM regt an, das Verfahren zur Feststellung der Erstattungsfähigkeit bereits zugelassener Arzneimittel im Off-Label Use in § 35c Abs. 1 SGB V im Falle einer Epidemie für diejenigen Arzneimittel deutlich zu vereinfachen, deren Anwendung im Fall einer Epidemie nach Meinung der ständigen Expertengruppe medizinisch geboten ist. Die Beauftragung sollte für solche Bewertungen durch das BMG direkt erfolgen können. Darüber hinaus sollte erwogen werden, die in § 35 Abs. 2 Satz 3 SGB V vorgesehene Informationspflicht zur Beteiligung des Gemeinsamen Bundesausschuss bei Epidemie-relevanten klinischen Studien mit zugelassenen Arzneimitteln für die Dauer der Epidemie auszusetzen oder zumindest die Notifizierungs- und Widerspruchsfrist des G-BA auf höchstens fünf Kalendertage zu reduzieren.

i.V. 



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-3219
FAX +49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL leitung@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 27.03.2020

GESCHZ 64-2020-60496

Abfrage Regelungsbedarf Rechtsverordnung nach IfSG

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 112-42002-05 vom 25.03.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]

Zu dem Erlass einer auf § 5 Abs. 2 Nr. 4 IfSG n.F. gestützten Rechtsverordnung macht das BfArM folgende Vorschläge.

Vorbemerkung:

Dem BfArM ist wichtig, dass bei allen gegenwärtigen Anstrengungen während der gegenwärtigen Situation zur Verbesserung der Versorgungslage mit Therapieansätzen und Schutzausrüstungen zwar zeitweilig jede Möglichkeit der Vereinfachung und Beschleunigung genutzt werden muss, jedoch keine Abstriche an der gerade in der Krise notwendigen Vigilanz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten vorgenommen werden. Entsprechende Melde- und Anzeigepflichten sollten daher grundsätzlich nicht Gegenstand von abweichenden Regelungen sein.

Die Risikoüberwachung von Arzneimitteln und Medizinprodukten muss jederzeit auf hohem Niveau gewährleistet bleiben.

1. Zeitweilige Ausnahmen von Vorschriften des AMG

a.) Regelungen zur Herstellung, Kennzeichnung von Arzneimitteln

aa.) Das BfArM regt insgesamt an, zumindest für Arzneimittel zur Behandlung von COVID-19 bzw. Begleiterkrankungen oder solchen Arzneimitteln, für die Versorgungsengpässe bestehen, Ausnahmen von den Kennzeichnungs- und Herstellungsvorschriften vorzusehen. Diese bereits in der AMGZSAV, konkret §§ 5 und 6 AMGZSAV, vorgesehenen Möglichkeiten gelten dort aber nur für Arzneimittel, die auf besondere Veranlassung der zuständigen obersten Bundes- oder Landesbehörden für die Bereiche des Zivil- und Katastrophenschutzes, der Bundeswehr, der Bundespolizei oder der Bereitschaftspolizeien der Länder beschafft und von ihnen oder durch die von ihnen beauftragten Stellen zur Aufgabenerfüllung in diesen Bereichen in den Verkehr gebracht werden. Eine bundeseinheitliche und nicht auf derartig beschaffte Arzneimittel beschränkte Regelung wäre zu begrüßen.

bb.) Für Arzneimittel, die in klinischen Prüfungen oder Arzneimittelhärtefallprogrammen zur Anwendung kommen und die Relevanz für die Bewältigung der Epidemie und ihrer gesundheitlichen Folgen für die Bevölkerung haben, wird angeregt, in § 10 AMG auch fremdsprachige Beschriftungen zu erlauben. Es sollte zulässig sein, den Zusatz „zur klinischen Prüfung bestimmt“ sowohl in anderen Sprachen wie auch dem Wortlaut ähnlich anzubringen, wenn das Prüfearzneimittel mit einem Begleitdokument in deutscher Sprache versehen ist, aus dem hervorgeht, dass es sich um ein Prüfearzneimittel handelt und die zuständige Bundesoberbehörde dem zugestimmt hat. Die Verwendung von als Prüfearzneimitteln beschrifteten Arzneimitteln, sollte für Epidemie-relevante Arzneimittel mit Zustimmung der zuständigen Bundesoberbehörde zulässig sein.

b.) Regelungen zur Zulassung oder zur Vereinfachung oder Beschleunigung im Bereich von Zulassungen oder Änderungen von Zulassungen

aa.) Der Bearbeitungszeitraum von 210 Tagen für rein nationale gestellte Zulassungsanträge kann bei Bedarf (z. B. bei einem zur Behandlung von COVID-19-Patienten vorgesehenen Arzneimittel oder zur Vermeidung von Lieferengpässen usw.) jederzeit verkürzt werden. Bei nicht aktuell relevanten Zulassungsanträgen sollte die Option bestehen, die Bearbeitungsfrist auch zu verlängern oder auszusetzen, um wichtige Arzneimittel zu priorisieren. Die gesetzliche Mängelbeseitigungsfrist von sechs Monaten sollte bei Bedarf auch auf Wunsch des Antragstellers verlängert werden können, wenn die Verlängerung der Frist durch die Pandemie erforderlich ist; hierfür wäre eine befristete Ausnahmebestimmung sinnvoll.

bb.) Für MRP-/DCP-Zulassungsanträge hat sich die Koordinierungsgruppe in ihrem Treffen im März 2020 darauf geeinigt, dass der Verfahrensstart und -restart (nach der clock-stop-Phase)

vom RMS auf unbestimmte Zeit ausgesetzt werden können, wenn COVID-19 relevante Verfahren priorisiert werden müssen. Auch die Antragsteller können ihre Antwortfrist bei Bedarf auf unbestimmte Zeit verlängern. Sollte ein Verfahren bereits in der letzten Bewertungsphase sein, wurde über ein Zurücksetzen des Restart-Datums und Zurückführen in den clock-stop nachgedacht, diese Maßnahme muss aber von der Europäischen Kommission vor der Umsetzung bestätigt werden. Die anderen o. g. Maßnahmen befinden sich im gesetzlichen Rahmen.

cc.) Aus Sicht des BfArM ist eine (weitere) Vereinfachung oder Beschleunigung des Zulassungsverfahrens nicht erforderlich. Das AMG sieht mit § 28 Abs. 3 AMG bereits national die Möglichkeit der beschleunigten bzw. vorzeitigen Zulassung vor und bietet zudem die Möglichkeit, im Geltungsbereich des AMG nicht zugelassene Arzneimittel in Verkehr zu bringen (vgl. § 79 Abs. 5 AMG sowie AMGZSAV). Unter Berücksichtigung des Zwecks des Zulassungsverfahrens, die Bevölkerung mit ausreichend geprüften und damit sicheren Arzneimitteln zu versorgen, werden daher die bestehenden Regelungen ergänzt um die unter aa.) befürwortete Ausnahmeregelung als ausreichend erachtet.

dd.) Auch wenn laut der Begründung des Gesetzes zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite in BT-Drs. 19/18111 auf Seite 20 „nationale Maßnahmen im Arzneimittel- und Medizinproduktebereich in Krisensituationen durch das Primärrecht des Unionsrechts gerechtfertigt“ sind und „...von primären Grundfreiheiten, wie der Warenverkehrsfreiheit, zum Schutz der Gesundheit abgewichen werden“ kann und „auch die Notstandsklausel in Artikel 347 AEUV eine Abweichung“ erlaubt, möchte das BfArM in Bezug auf mögliche Maßnahmen, die zu einer De-Harmonisierung von Arzneimittelzulassungen führen können und insbesondere zu ggf. möglichen Abweichungen von der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 die Frage stellen, ob dies zielführend wäre, da mit nationalen Sonderregelungen ggf. ein dauerhaftes Auseinanderfallen von harmonisierten Zulassungen verbunden wäre.

Auf den überwiegenden Teil der Zulassungen findet bei Änderungen die Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 Anwendung. Es handelt sich zudem regelmäßig um Zulassungen, die unter Beteiligung mehrerer Mitgliedstaaten erteilt wurden und damit harmonisiert sind, sodass auch Änderungen nur einheitlich in allen betroffenen Mitgliedstaaten umgesetzt werden können. Regelungen, die abweichend von der Verordnung (EG) NR. 1234/2008 ein vereinfachtes oder beschleunigtes Änderungsverfahren vorsehen würden, scheinen daher nicht in Frage zu kommen.

ee.) Zur Einreichung von Variations oder Änderungsanzeigen mit Bezug auf die Pharmakovigilanz schlägt das BfArM schlägt vor, sich bei entsprechenden Variations in der Pandemiesituation auf die für die Arzneimittelsicherheit wesentlichen Aspekte sowie auf Indikationseinschränkungen zu fokussieren.

Pharmazeutische Unternehmer sollten in der Pandemiephase Variations zur Änderung des RMP möglichst nur dann einreichen, wenn sich die angezeigten Änderungen auf zusätzlich

Maßnahmen zu Risikominimierung (additional risk minimization measures, RMM) oder zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen (additional Pharmacovigilance measures, PVM) einschließlich der festzulegenden Fristen beziehen.

ff.) Das BfArM informiert an dieser Stelle außerdem noch darüber, dass die Koordinierungsgruppe sich dem Vorschlag der „EU Executive SC on shortages caused by mayor events (COVID) TF“ angeschlossen hat, dass folgende Verfahren prioritär zu bearbeiten sind:

- Sicherheitsüberwachung/Qualitätsmängel
- PRAC-Aktivitäten
- Klinische Studien
- Compassionate use/controlled distribution
- Wesentliche regulatorische Verfahren (Neuzulassung oder Änderung von kritischen Produkten, um potenzielle Engpässe zu vermeiden oder zu minimieren)

In der Koordinierungsgruppe gab es dagegen keine Zustimmung, die Dokumentationsanforderungen für bestimmte Produkte bzgl. der Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität der Arzneimittel zu reduzieren. Hier wurde mehr der Fokus daraufgelegt, die Bewertungszeit der Anträge bei kritischen Produkten/Verfahren zu verkürzen.

gg.) Es wird angeregt zu prüfen, ob die Voraussetzungen für Arzneimittelhärtefallprogramme in § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG (und in der AMHV) im Falle einer Epidemie für die Arzneimittel geöffnet werden können, die der Prophylaxe der epidemischen Erkrankung oder auch ihrer Diagnostik dienlich sein können. Die Formulierung im AMG „und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können“ schränkt die Anwendbarkeit weitgehend auf Therapeutika ein.

In der AMHV sollte der zuständigen Bundesoberbehörde insgesamt mehr Beurteilungsspielraum in der Bestätigung der erforderlichen Anzeige gemäß § 4 Abs. 1 AMHV eingeräumt werden. Die Erfahrungen zeigen, dass viele der in § 3 Abs. 2 AMHV geforderten Unterlagen, bei der Anzeige nicht vollständig beigebracht werden können. Eine Lockerung der Vorschrift, der es der zuständigen Bundesoberbehörde erlaubt, bestimmte Unterlagen später nachzufordern oder von regelhaften Vorlagepflichten wie z.B. in § 3 Abs. 2 Nr. 8 AMHV („... in der Regel durch Vorlage der Ergebnisse confirmatorischer klinischer Prüfungen, ...“) absehen zu können, könnte die Verfügbarkeit von für die Epidemie-relevanten Arzneimittel deutlich verbessern.

c.) Regelungen zur Genehmigung von klinischen Prüfungen

aa.) Das BfArM regt an, die in §§ 40 ff. AMG bzw. der GCP-V geregelten Bearbeitungsfristen der Bundesoberbehörden von solchen Genehmigungsanträgen klinischer Prüfungen, die nicht mit der Behandlung der epidemischen Krankheit zu tun haben, verlängern oder aussetzen zu können. Diese v. a. zeitliche Entlastung würde es erlauben, die personellen Ressourcen besser auf die Krisensituation bündeln und in den krisenrelevanten Bereichen schneller entscheiden zu können.

bb.) Ferner wird angeregt, die im AMG und GCP-V vorgesehenen impliziten Genehmigungen befristet auszusetzen.

Dies betrifft die in § 42 Abs. 2 Satz 4 AMG für den Fall geregelte implizite Genehmigung, dass die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor innerhalb von höchstens 30 Tagen nach Eingang der Antragsunterlagen keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt. Außerdem betroffen ist die in § 10 Abs. 3 Satz 1 GCP-V vorgesehene implizite Genehmigung von nachträglichen Änderungen. Beide sollten ausgesetzt werden.

Wegen der nach § 10 Abs. 4 Satz 5 GCP-V vorgesehenen impliziten Genehmigung durch die zuständige Ethik-Kommission bei einer Einbeziehung zusätzlicher Prüfstellen, wird auf den Vorschlag unten unter dd. verwiesen; sofern der dortige Vorschlag nicht aufgegriffen werden sollte, wäre hier zu prüfen, ob die an dieser Stelle bestehende implizite Genehmigung zur Beschleunigung und Entlastung der Ethik-Kommissionen nicht beibehalten werden sollte.

cc.) Das BfArM regt an, dass im Falle einer Epidemie die zusätzliche Erhebung von Daten in nichtinterventionellen Prüfungen (z.B. Erregernachweis und Antikörperbestimmungen in Körperflüssigkeiten), die aus Gründen der Erforschung der Epidemie wissenschaftlich sinnvoll und geboten erscheint und nicht oder nur mit einem geringgradig erhöhten Risiko für die Patienten einhergehen, mit Zustimmung der zuständigen Bundesoberbehörde erlaubt werden. Gleiches wäre auch für die geringfügige Überschreitung der Anwendungsbedingungen in der Zulassung solcher Arzneimittel zu erwägen, die für die Bekämpfung der Epidemie durch die zuständige Bundesoberbehörde als sinnvoll erachtet werden und diese der geringfügigen Überschreitung zustimmt. Entsprechende Anpassungen in § 4 Abs. 23 Satz 3 AMG wären hierzu erforderlich.

dd.) Um möglichst rasch klinische Prüfungen mit Epidemie-relevanten Arzneimitteln beginnen zu können, wird angeregt, dass die zusätzliche Beteiligung von lokalen Ethik-Kommissionen zur Feststellung von Eignung und Befähigung der Prüfzentren und Prüfer ausgesetzt und diese Aufgabe – in Analogie zu den zukünftigen Regelungen durch das 4. AMG und i.V.m. der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 – vollständig der federführenden Ethikkommission übertragen wird. Die Regelungen in § 8 GCP-V wären entsprechend anzupassen.

ee.) Die Regelungen zur Kennzeichnung von Prüfpräparaten in § 5 Abs. 2 GCP-V sollten flexibilisiert werden, insbesondere sollte auf fest vorgegebene deutschsprachige Formulierungen

temporär verzichtet werden können, um den Einsatz internationaler Prüfpräparate zu ermöglichen. Die zuständige Bundesoberbehörde könnte die Angemessenheit der Kennzeichnung im Sinne von Abs. 1 auch bei abweichender Kennzeichnung feststellen und ggf. entsprechende Begleitdokumente tolerieren.

d.) Regelungen zur Abgabe von Arzneimitteln

Gemäß den Regelungen in § 47 Abs. 1 Nr. 2 Buchstabe g) AMG dürfen Arzneimittel, die mit dem Hinweis „Zur klinischen Prüfung bestimmt“ versehen sind, durch pharmazeutische Unternehmer und Großhändler, nur an Krankenhäuser und Ärzte abgegeben werden. Diese wiederum wenden diese Prüfpräparate entweder an den Prüfungsteilnehmern an oder dispensieren an die Prüfungsteilnehmer zur Anwendung im häuslichen Umfeld. Um die Versorgung mit Prüfpräparaten in Situationen sicherzustellen, bei denen Prüfungsteilnehmer nicht mehr ins Prüfzentrum kommen können, werden alternative Vertriebswege vorgeschlagen: Für Prüfzentren in Krankenhäusern sollte der direkte Versand an die Prüfungsteilnehmer durch die entsprechende Krankenhausapotheke erfolgen können; hierfür wäre eine Ausnahmeregelung in der ApBetrO einzufügen. Für die Fälle, in denen der Versand durch den pharmazeutischen Unternehmer oder durch einen Betrieb mit Großhandelserlaubnis direkt zum Prüfungsteilnehmer vorgesehen ist, wäre eine Ausnahmeregelung in § 47 Abs. 1 Nr. 2 Buchstabe g) AMG einzufügen.

e.) Mögliche Regelungen zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)

Es ist nicht auszuschließen, dass das BfArM im weiteren Verlauf der Pandemie einen erheblichen Anstieg von direkt eingehenden UAW-Berichten, ggf. in Kombination mit einem erhöhten Krankenstand, bewältigen muss. Die Tolerierung einer Überschreitung der 15- bzw. 90-Tagefrist zur Weitergabe von beim BfArM direkt eingehenden UAW-Berichten an die EMA kann hier ggf. hilfreich sein.

2. Zeitweilige Ausnahmen von Vorschriften des BtMG, einschließlich Substitution

Über die mit Berichten des BfArM 8-2020-59123 vom 20.03.2020 und 8-2020-59742 vom 24.03.2020 übermittelten Vorschläge hinaus sind aus Sicht des BfArM derzeit keine weiteren Anpassungen der betäubungsmittelrechtlichen Regelungen erforderlich.

3. Zeitweilige Ausnahmen von Vorschriften des MPG

a.) Angesichts des Mangels an medizinischer und persönlicher Schutzausrüstung könnte von antragsbedürftigen und einzelfallbezogenen Verfahren nach § 11 Abs. 1 MPG zugunsten einer typenbezogenen (Sonder-) Zulassung bestimmter Produkte oder Produktgruppen abgewichen werden.

Die Verkehrsfähigkeit bestimmter Medizinprodukte oder persönlicher Schutzausrüstung in Ländern mit hohen Schutzstandards, könnte Grundlage einer Verordnungsbestimmung (oder

auch einer Allgemeinverfügung) sein, mit der Verkehrsfähigkeit solcher Produkte allgemein und befristet auch in Deutschland angeordnet wird (vgl. Rundschreiben des Herren Staatssekretäre Dr. Steffen und Böhning vom 13.03.2020 zur Empfehlung über die Bewertung von Schutzgütern). Konkret erteilter Sonderzulassungen durch das BfArM würde es dann nicht mehr bedürfen.

b.) Abweichend von den Vorschriften des § 11 Abs. 1 MPG sollte überlegt werden, die Bundesoberbehörde zu ermächtigen, Sonderzulassungen auch anderen als den Herstellern dieser Medizinprodukte erteilen zu können. Das BfArM hatte derartige Sonderzulassungen zwar jüngst bereits erteilt; dies begegnet jedoch rechtlichen Bedenken, weil nach § 11 Abs. 1 MPG lediglich „abweichend von den Vorschriften des § 6 Abs. 1 und 2“ das erstmalige Inverkehrbringen zugelassen werden kann, was wegen des faktischen Ersatzes für ein Zertifizierungsverfahren, das nur durch den Hersteller zu betreiben ist, einiges dafür spricht, dass auch die die Zertifizierung ersetzende Sonderzulassung vorrangig nur vom Hersteller zu beantragen ist.

c.) Wenn die Übergangsfrist zur MDR wie (ggw. noch) geplant am 26.05.2020 endet, können Sonderzulassungen nicht mehr auf Grundlage von § 11 Abs. 1 MPG erteilt werden. Insofern müsste ohne Verschiebung des Geltungsbeginns der MDR hierfür ggf. eine gesonderte Lösung gefunden werden.

d.) Das BfArM regt eine Ausnahmeregelung zu § 22a Abs. 4 Satz 1 MPG an, nach der keine Genehmigungsfiktion für klinische Prüfungen eintritt, wenn keine Einwände innerhalb von 30 Tagen erhoben wurden. Auf die Ausführungen zu den klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln oben unter Ziffer 1.c. aa. und bb. wird Bezug genommen.

4. Zeitweilige Ausnahmen von Vorschriften des SGB V

Das BfArM regt an, das Verfahren zur Feststellung der Erstattungsfähigkeit bereits zugelassener Arzneimittel im Off-Label Use in § 35c Abs. 1 SGB V im Falle einer Epidemie für diejenigen Arzneimittel deutlich zu vereinfachen, deren Anwendung im Fall einer Epidemie nach Meinung der ständigen Expertengruppe medizinisch geboten ist. Die Beauftragung sollte für solche Bewertungen durch das BMG direkt erfolgen können. Darüber hinaus sollte erwogen werden, die in § 35 Abs. 2 Satz 3 SGB V vorgesehene Informationspflicht zur Beteiligung des Gemeinsamen Bundesausschuss bei Epidemie-relevanten klinischen Studien mit zugelassenen Arzneimitteln für die Dauer der Epidemie auszusetzen oder zumindest die Notifizierungs- und Widerspruchsfrist des G-BA auf höchstens fünf Kalendertage zu reduzieren.

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
<1@bmg.bund.de>; <11@bmg.bund.de>; 3 BfArM
CC: <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de> [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 29.11.2021 13:09:09
Betreff: Bericht: "Aktuelle Einschätzung zu Molnupiravir von MSD und vergleichende Bewertung zu Paxlovid® von Pfizer"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 29.11.2021

GESCHZ 3.01-2021-59573

Aktuelle Einschätzung zu Molnupiravir von MSD und vergleichende Bewertung zu Paxlovid® von Pfizer

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05/004 BMG vom 26.11.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf die erbetene Einschätzung zu dem von MSD entwickelten antiviralen Arzneimittel Lagevrio (Molnupiravir) auch im Vergleich mit dem Arzneimittel Paxlovid (bisher als PF-07321332+Ritonavir bekannt), haben wir die tabellarische Übersicht/Gegenüberstellung der aus unserer Sicht wesentlichen Studiendaten aus unserem Bericht vom 08.11.2021 aktualisiert. Anschließend nehmen wir eine zusammenfassende Bewertung vor.

Einschränkend ist anzumerken, dass die dieser Bewertung zugrundeliegenden Daten weiterhin limitiert sind.

Zu Paxlovid liegen uns bisher nur erste Übersichtsdaten, sogenannte „Top-Line“ Ergebnisse vor, die noch nicht im Detail überprüft werden konnten.

Zu Lagevrio liegen dem BfArM zwar die vollen Daten der Interimsanalyse mit 50% der Studienpopulation vor, jedoch lediglich die veröffentlichte Pressemitteilung von MSD vom 26. November 2021 bezüglich der vollständigen Analyse aller rekrutierter Patienten.

	Molnupiravir/Lagevrio®	PF-07321332+rtv/Paxlovid®
Quellen	US-Studiendatenbank clinicaltrials.gov; Pressemitteilung pU vom 26.11.2021; UK-Fachinformation	US-Studiendatenbank clinicaltrials.gov; Pressemitteilung pU vom 5.11.2021
Dosierung	800 mg, zweimal tgl.	150 mg PF-07321332 + Ritonavir 100mg, zweimal tgl. (zwei Tabletten, Co-Blister vorgesehen)
Anwendungsart	Oral	
Anwendungsdauer	5 Tage	
Pivotale Studien		
Studienbezeichnung	MOVE-out	EPIC-HR
Studienzentren	173 (Nord-/Südamerika, Europa, Asien, Afrika) 55 % aus Lateinamerika	359 (Nord-/Südamerika, Europa, Asien, Afrika) 45 % aus USA
Zeitraum der Rekrutierung der in die Auswertung eingehenden Patienten	Oktober 2020-August 2021	Juli 2021- September 2021
Primärer Endpunkt	Risiko für Krankenhauseinweisung oder Tod bis Tag 28	
Anzahl in Zwischenauswertung eingehender Patienten (Verum/Placebo)	709/699	Primäre Analyse: 389/385 Sekundäre Analyse: 607/612
Haupt- Patientencharakteristika	Mindestens 18 Jahre alt	
	SARS-CoV 2-positiv mit charakteristischen Krankheitssymptomen	
	Ambulant; Symptombeginn < 5 Tage	
	Mindestens ein Risikofaktor für schwere Erkrankung	
	Nicht geimpft	
	Schwangere und stillende Frauen ausgeschlossen	
		Keine vorhergehende SARS- CoV-2 Infektion; Sauerstoffsättigung ≥ 92 % bei Raumluft
Hauptergebnisse		
Primärer Endpunkt	Analysepopulation - Patienten mit Symptombeginn < 5 Tage: Verum 48/709 (6,8 %) vs. Placebo 68/699 (9,7 %); 1 Todesfall unter Verum, 9 Todesfälle unter Placebo	Analysepopulation - Patienten mit Symptombeginn < 3 Tage: Verum 3/389 (0,8 %) vs. Placebo 27/385 (7 %); kein Todesfall unter Verum 7 Todesfälle unter Placebo
Relative Risikoreduktion (statistische Signifikanz)	30 % (p=0,0218)	89 % (p<0.0001)
Wichtigste sekundäre Auswertung		Risiko für Krankenhauseinweisung oder Tod bis Tag 28 bei Patienten

	Molnupiravir/Lagevrio®	PF-07321332+rtv/Paxlovid®
		mit Symptombeginn < 5 Tage: Verum 6/607 (1 %) Placebo 41/612 (6.7 %); kein Todesfall unter Verum, 10 Todesfälle unter Placebo
Statistische Signifikanz		p<0.0001
Sicherheit/Nebenwirkungen	Hinweise auf Reproduktionstoxizität im Tierversuch (keine Anwendung bei Schwangeren, Effektive Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter Gemäß UK-Fachinformation*(nur mild/moderat: Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Hautausschlag, Nesselsucht	Art der Nebenwirkungen nicht berichtet. Meist mild, vergleichbare Häufigkeiten wie unter Placebo Anm.: Nebenwirkungen von Ritonavir sind aus der HIV-Therapie bekannt#
Anmerkungen		Ritonavir wirkt als Wirkungsverstärker durch die Hemmung des arzneistoff-verstoffwechselnden Enzyms CYP3A4; der Wirkstoff ist aus der HIV-Therapie bekannt, wird zusammen mit PF-07321332 jedoch in doppelt so hoher Dosierung angewendet (2x100mg/Tag), wie bei HIV zumeist üblich. Während der Anwendung sind vielfältige Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten#

*https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1030930/Legavrio_SMPC_4Nov21.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/norvir-epar-product-information_en.pdf

Für beide Arzneimittel gab es bis zum 25. November 2021 lediglich Zwischenauswertungen der jeweiligen Hauptstudien, d. h. für beide Arzneimittel lagen die Daten nicht für alle Studienteilnehmer vor. Auch die Art. 5 (3) Empfehlung des CHMP vom 19. November 2021 basierte auf den Daten der Zwischenauswertung der MOVE-OUT Studie.

Die erste Veröffentlichung zu der Molnupiravir-Studie beruhte auf den Daten von insgesamt etwa 50% der Studienteilnehmenden. Aufgrund der vielversprechenden Zwischenergebnisse empfahl das externe Daten Monitoring Komitee, dass keine weiteren Patienten mehr in die Studie eingeschlossen werden sollten. Es waren zu diesem Zeitpunkt zwar schon mehr als 90% der ursprünglich geplanten Patienten 1.550 Patienten eingeschlossen, aber die Ergebnisse lagen für diese am 1. Oktober (Zeitpunkt der ersten Pressemitteilung von Merck) noch nicht vor. Die jetzt am 26. November 2021 veröffentlichten Daten zu allen 1.433 in die Studie eingeschlossenen Patienten kommen zu einem für Molnupiravir deutlich weniger positiven Ergebnis.

Dies zeigt deutlich, dass Zwischenauswertungen grundsätzlich mit Vorsicht zu bewerten sind, insbesondere, wenn Daten zu einem relevanten Anteil der Studienteilnehmenden dabei fehlen.

Ein weiterer wichtiger Schritt in der Analyse von Studiendaten besteht in der Bereinigung der Daten, d. h. einer sorgfältigen Prüfung aller Daten und insbesondere der Überprüfung und Klärung von etwaigen Unstimmigkeiten. Dies ist in der Regel ein mindestens mehrwöchiger, oft mehrmonatiger Prozess. Auch daraus können, gerade bei insgesamt knappen Unterschieden zwischen den Studiengruppen, noch wesentliche Änderungen im Gesamtergebnis resultieren. Aufgrund der jetzt publizierten Daten zu Molnupiravir kommt unseres Erachtens daher den finalen –bereinigten– Studienergebnissen hier eine besondere Bedeutung zu.

Daraus ergibt sich allerdings auch, dass ein Abschluss des Zulassungsverfahrens von Molnupiravir bereits im Dezember 2021 fraglich erscheint. Für eine Beschaffungsentscheidung des Bundes hätte dies zur Folge, dass Molnupiravir möglicherweise länger ohne Zulassung und gegebenenfalls mit den Texten aus dem Art. 5(3) Verfahren bzw. ohne deutsche Produktinformationstexte im Verkehr wäre.

Die in der Pressemitteilung vom 26. November 2021 zitierten Daten zu Molnupiravir zeigen eine schlechtere Wirksamkeit im Vergleich zur Interimsanalyse. Während aus der Interimsanalyse bei Patienten mit Symptombeginn < 5 Tage eine relative Risikoreduktion von 48% (95% Konfidenzintervall [Vertrauensbereich; KI]: 0.33, 0.80) nach der Einnahme von Lagevrio resultierte, verringerte sich diese in der finalen Analyse auf 30% (95% KI: 0.49, 0.99). Bemerkenswert ist weiterhin, dass das obere Konfidenzintervall bei 0.99 liegt. Ab einem Wert von 1.0 wäre ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen für den primären Wirksamkeitsendpunkt nicht mehr gegeben. Es kann derzeit nicht ausgeschlossen werden, dass sich durch den oben beschriebenen Prozess der Datenbereinigung hier noch Änderungen in die eine oder andere Richtung ergeben.

Um einerseits einen Vergleich zu Paxlovid zu erlauben und andererseits zu verdeutlichen wie sich die Wirksamkeit von Lagevrio nach der Endauswertung im Vergleich zur Zwischenauswertung verändert hat, berechnen wir erneut die „Number Needed to Treat“ (NNT);

also die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um ein Ereignis (Hospitalisierung/Tod) zu verhindern. Auf Grundlage der im Rolling Review vorgelegten Daten lag die NNT von Lagevrio bei der Zwischenauswertung bei ca. 15, nach der Endauswertung errechnet sich ein Wert von 26-34. Das heißt, wenn man die Daten der Zwischen- und Endauswertung von Molnupiravir vergleicht, so hat sich der Nutzen in etwa halbiert. In anderen Worten gesagt, die Anzahl der Patienten, die man mit Lagevrio therapieren muss, um bei einem Patienten eine Hospitalisierung oder Tod zu vermeiden, hat sich von Zwischen- zur Endauswertung verdoppelt.

Neue Informationen zum Sicherheitsprofil gab es in der Pressemitteilung vom 26. November 2021 nicht.

Vergleicht man die die Daten aller Studienteilnehmer, deren Symptombeginn weniger als fünf Tage zurücklag, ergibt sich für Lagevrio eine NNT von 34 und für Paxlovid eine NNT von 17,5.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass dem BfArM zur Endauswertung von Lagevrio lediglich die Pressemitteilung vom 26. November 2021 und zu Paxlovid weder vollständige Studiendaten der Zwischenauswertung noch die Gesamtauswertung vorliegen. In die Zwischenauswertung von Paxlovid gingen die Daten von 45% aller geplanten Teilnehmenden ein. Dies sind 1.361/3.000 Patienten. Daten von Patienten, die bis zum 29. September rekrutiert worden und damit bis 26. Oktober bereits über 28 Tage nachbeobachtet waren, wurden berücksichtigt. Gemäß statistischem Analyseplan und auf Empfehlung eines Data Monitoring Komitee wurde aufgrund der signifikanten Ergebnisse die weitere Rekrutierung der Paxlovid-Studie gestoppt. Wie viele Patienten nach dem 29. September bis zum Rekrutierungsstopp Ende Oktober noch eingeschlossen wurden, ist derzeit nicht klar. Auch für Paxlovid ist in den kommenden Wochen eine ergänzende Auswertung der Studienpatienten zu erwarten, einschließlich derer, die zwischen der Interimsanalyse und Studienstopp rekrutiert wurden.

Der Vergleich von Substanzen in verschiedenen Studien muss weiterhin mit Vorsicht vorgenommen werden und kann nur eine Abschätzung sein. Es fehlen weiterhin detaillierte Informationen zur Durchführung der Studie, sowie zu Begleitmedikationen und Patientencharakteristika in den Studien, wodurch eine Vergleichbarkeit erschwert wird. Weiterhin bleibt unklar, ob die Studienergebnisse auf eine geimpfte oder genesene Population übertragen werden kann. In den Studien von Paxlovid und Molnupiravir konnte in den Subgruppen der seropositiven (Hinweis auf eine frühere Infektion mit SARS-CoV-2) Patienten keine Unterschiede zwischen Placebo und Verum nachgewiesen werden. Geimpfte Personen waren von den Studien ausgeschlossen.

Bei insgesamt weiterhin spärlichen Daten und der Limitation des studienübergreifenden Vergleichs deuten die neuen Daten zu Lagevrio auf einen Vorteil des Arzneimittels Paxlovid gegenüber Lagevrio hin. Die spezifischen Charakteristika im Hinblick auf mögliche

Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen/Toxizitäten sind unverändert und werden in der klinischen Praxis absehbar Auswirkungen auf die Anwendung der Arzneimittel bei bestimmten Patientenpopulationen haben.

Lagevrio befindet sich weiterhin im Rolling Review. Auf Grundlage der neuen Daten hat das BfArM eine sogenannte „major objection“ (MO) formuliert, die weitere Daten zur Wirksamkeit von Lagevrio fordert. Nach Angaben der EMA planen die Rapporteurs ebenfalls eine MO. Diese MOs müssen ausgeräumt werden, bevor das Arzneimittel zugelassen werden kann. Der aktualisierte Bewertungsbericht der Rapporteurs ist für den 9. Dezember 2021 vorgesehen. Es ist zu erwarten, dass der CHMP in der Dezembersitzung weitere Nachfragen an den Antragsteller richtet und dass eine Entscheidung hinsichtlich einer bedingten Zulassung (conditional marketing authorization) noch vor Ende dieses Jahres nunmehr fraglich erscheint.

Für Paxlovid wurde am 19. November 2021 ein Art. 5 (3) Verfahren gestartet, welches am 16. Dezember 2021 mit der CHMP Opinion abgeschlossen sein soll. Die Rapporteurs des Art. 5 (3) Verfahrens sind identisch mit den Rapporteurs des Rolling Review bzw. Zulassungsverfahrens. Rapporteur ist Frankreich in einem multinationalen Team mit dem BfArM im Bereich Qualität und Co-Rapporteur ist Portugal in einem multinationalen Team mit Schweden im Bereich Klinik.

Der Zeitplan für Paxlovid sieht am 27. Januar 2022 eine Diskussion im CHMP vor. Je nach Datenlage könnte zu diesem Zeitpunkt entweder eine bedingte Zulassung erfolgen oder weitere Fragen an den Antragsteller gerichtet werden.

Die Rapporteurs von Lagevrio und Paxlovid befinden sich bereits in Gesprächen mit MSD und Pfizer um zu eruieren, welchen Effekt die neue *Omicron* Variante (B.1.1.529) auf die Wirksamkeit der Medikamente haben könnte.

Sobald wir konkrete Daten über die Pressemitteilung hinaus vorliegen haben, werden wir umgehend zu sich daraus neu ergebenden Aspekten berichten.

Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-3219
FAX +49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL leitung@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 29.11.2021

GESCHZ 3.01-2021-59573

Aktuelle Einschätzung zu Molnupiravir von MSD und vergleichende Bewertung zu Paxlovid® von Pfizer

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05/004 BMG vom 26.11.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf die erbetene Einschätzung zu dem von MSD entwickelten antiviralen Arzneimittel Lagevrio (Molnupiravir) auch im Vergleich mit dem Arzneimittel Paxlovid (bisher als PF-07321332+Ritonavir bekannt), haben wir die tabellarische Übersicht/Gegenüberstellung der aus unserer Sicht wesentlichen Studiendaten aus unserem Bericht vom 08.11.2021 aktualisiert. Anschließend nehmen wir eine zusammenfassende Bewertung vor.

Einschränkend ist anzumerken, dass die dieser Bewertung zugrundeliegenden Daten weiterhin limitiert sind.

Zu Paxlovid liegen uns bisher nur erste Übersichtsdaten, sogenannte „Top-Line“ Ergebnisse vor, die noch nicht im Detail überprüft werden konnten.

Zu Lagevrio liegen dem BfArM zwar die vollen Daten der Interimsanalyse mit 50% der Studienpopulation vor, jedoch lediglich die veröffentlichte Pressemitteilung von MSD vom 26. November 2021 bezüglich der vollständigen Analyse aller rekrutierter Patienten.

	Molnupiravir/Lagevrio®	PF-07321332+rtv/Paxlovid®
--	-------------------------------	----------------------------------

	Molnupiravir/Lagevrio®	PF-07321332+rtv/Paxlovid®
Quellen	US-Studiendatenbank clinicaltrials.gov; Pressemitteilung pU vom 26.11.2021; UK-Fachinformation	US-Studiendatenbank clinicaltrials.gov; Pressemitteilung pU vom 5.11.2021
Dosierung	800 mg, zweimal tgl.	150 mg PF-07321332 + Ritonavir 100mg, zweimal tgl. (zwei Tabletten, Co-Blister vorgesehen)
Anwendungsart	Oral	
Anwendungsdauer	5 Tage	
Pivotale Studien		
Studienbezeichnung	MOVE-out	EPIC-HR
Studienzentren	173 (Nord-/Südamerika, Europa, Asien, Afrika) 55 % aus Lateinamerika	359 (Nord-/Südamerika, Europa, Asien, Afrika) 45 % aus USA
Zeitraum der Rekrutierung der in die Auswertung eingehenden Patienten	Oktober 2020-August 2021	Juli 2021- September 2021
Primärer Endpunkt	Risiko für Krankenhauseinweisung oder Tod bis Tag 28	
Anzahl in Zwischenauswertung eingehender Patienten (Verum/Placebo)	709/699	Primäre Analyse: 389/385 Sekundäre Analyse: 607/612
Haupt- Patientencharakteristika	Mindestens 18 Jahre alt	
	SARS-CoV 2-positiv mit charakteristischen Krankheitssymptomen	
	Ambulant; Symptombeginn < 5 Tage	
	Mindestens ein Risikofaktor für schwere Erkrankung	
	Nicht geimpft	
	Schwangere und stillende Frauen ausgeschlossen	
		Keine vorhergehende SARS- CoV-2 Infektion; Sauerstoffsättigung ≥ 92 % bei Raumluft
Hauptergebnisse		
Primärer Endpunkt	Analysepopulation - Patienten mit Symptombeginn < 5 Tage: Verum 48/709 (6,8 %) vs. Placebo 68/699 (9,7 %); 1 Todesfall unter Verum, 9 Todesfälle unter Placebo	Analysepopulation - Patienten mit Symptombeginn < 3 Tage: Verum 3/389 (0,8 %) vs. Placebo 27/385 (7 %); kein Todesfall unter Verum 7 Todesfälle unter Placebo
Relative Risikoreduktion (statistische Signifikanz)	30 % (p=0,0218)	89 % (p<0.0001)
Wichtigste sekundäre Auswertung		Risiko für Krankenhauseinweisung oder Tod bis Tag 28 bei Patienten

	Molnupiravir/Lagevrio®	PF-07321332+rtv/Paxlovid®
		mit Symptombeginn < 5 Tage: Verum 6/607 (1 %) Placebo 41/612 (6.7 %); kein Todesfall unter Verum, 10 Todesfälle unter Placebo
Statistische Signifikanz		p<0.0001
Sicherheit/Nebenwirkungen	Hinweise auf Reproduktionstoxizität im Tierversuch (keine Anwendung bei Schwangeren, Effektive Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter Gemäß UK-Fachinformation*(nur mild/moderat: Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Hautausschlag, Nesselsucht	Art der Nebenwirkungen nicht berichtet. Meist mild, vergleichbare Häufigkeiten wie unter Placebo Anm.: Nebenwirkungen von Ritonavir sind aus der HIV-Therapie bekannt#
Anmerkungen		Ritonavir wirkt als Wirkungsverstärker durch die Hemmung des arzneistoff-verstoffwechselnden Enzyms CYP3A4; der Wirkstoff ist aus der HIV-Therapie bekannt, wird zusammen mit PF-07321332 jedoch in doppelt so hoher Dosierung angewendet (2x100mg/Tag), wie bei HIV zumeist üblich. Während der Anwendung sind vielfältige Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten#

*https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1030930/Legavrio_SMPC_4Nov21.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/norvir-epar-product-information_en.pdf

Für beide Arzneimittel gab es bis zum 25. November 2021 lediglich Zwischenauswertungen der jeweiligen Hauptstudien, d. h. für beide Arzneimittel lagen die Daten nicht für alle Studienteilnehmer vor. Auch die Art. 5 (3) Empfehlung des CHMP vom 19. November 2021 basierte auf den Daten der Zwischenauswertung der MOVE-OUT Studie.

Die erste Veröffentlichung zu der Molnupiravir-Studie beruhte auf den Daten von insgesamt etwa 50% der Studienteilnehmenden. Aufgrund der vielversprechenden Zwischenergebnisse empfahl das externe Daten Monitoring Komitee, dass keine weiteren Patienten mehr in die Studie eingeschlossen werden sollten. Es waren zu diesem Zeitpunkt zwar schon mehr als 90% der ursprünglich geplanten Patienten 1.550 Patienten eingeschlossen, aber die Ergebnisse lagen für diese am 1. Oktober (Zeitpunkt der ersten Pressemitteilung von Merck) noch nicht vor. Die jetzt am 26. November 2021 veröffentlichten Daten zu allen 1.433 in die Studie eingeschlossenen Patienten kommen zu einem für Molnupiravir deutlich weniger positiven Ergebnis.

Dies zeigt deutlich, dass Zwischenauswertungen grundsätzlich mit Vorsicht zu bewerten sind, insbesondere, wenn Daten zu einem relevanten Anteil der Studienteilnehmenden dabei fehlen.

Ein weiterer wichtiger Schritt in der Analyse von Studiendaten besteht in der Bereinigung der Daten, d. h. einer sorgfältigen Prüfung aller Daten und insbesondere der Überprüfung und Klärung von etwaigen Unstimmigkeiten. Dies ist in der Regel ein mindestens mehrwöchiger, oft mehrmonatiger Prozess. Auch daraus können, gerade bei insgesamt knappen Unterschieden zwischen den Studiengruppen, noch wesentliche Änderungen im Gesamtergebnis resultieren. Aufgrund der jetzt publizierten Daten zu Molnupiravir kommt unseres Erachtens daher den finalen –bereinigten– Studienergebnissen hier eine besondere Bedeutung zu.

Daraus ergibt sich allerdings auch, dass ein Abschluss des Zulassungsverfahrens von Molnupiravir bereits im Dezember 2021 fraglich erscheint. Für eine Beschaffungsentscheidung des Bundes hätte dies zur Folge, dass Molnupiravir möglicherweise länger ohne Zulassung und gegebenenfalls mit den Texten aus dem Art. 5(3) Verfahren bzw. ohne deutsche Produktinformationstexte im Verkehr wäre.

Die in der Pressemitteilung vom 26. November 2021 zitierten Daten zu Molnupiravir zeigen eine schlechtere Wirksamkeit im Vergleich zur Interimsanalyse. Während aus der Interimsanalyse bei Patienten mit Symptombeginn < 5 Tage eine relative Risikoreduktion von 48% (95% Konfidenzintervall [Vertrauensbereich; KI]: 0.33, 0.80) nach der Einnahme von Lagevrio resultierte, verringerte sich diese in der finalen Analyse auf 30% (95% KI: 0.49, 0.99). Bemerkenswert ist weiterhin, dass das obere Konfidenzintervall bei 0.99 liegt. Ab einem Wert von 1.0 wäre ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen für den primären Wirksamkeitsendpunkt nicht mehr gegeben. Es kann derzeit nicht ausgeschlossen werden, dass sich durch den oben beschriebenen Prozess der Datenbereinigung hier noch Änderungen in die eine oder andere Richtung ergeben.

Um einerseits einen Vergleich zu Paxlovid zu erlauben und andererseits zu verdeutlichen wie sich die Wirksamkeit von Lagevrio nach der Endauswertung im Vergleich zur Zwischenauswertung verändert hat, berechnen wir erneut die „Number Needed to Treat“ (NNT);

also die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um ein Ereignis (Hospitalisierung/Tod) zu verhindern. Auf Grundlage der im Rolling Review vorgelegten Daten lag die NNT von Lagevrio bei der Zwischenauswertung bei ca. 15, nach der Endauswertung errechnet sich ein Wert von 26-34. Das heißt, wenn man die Daten der Zwischen- und Endauswertung von Molnupiravir vergleicht, so hat sich der Nutzen in etwa halbiert. In anderen Worten gesagt, die Anzahl der Patienten, die man mit Lagevrio therapieren muss, um bei einem Patienten eine Hospitalisierung oder Tod zu vermeiden, hat sich von Zwischen- zur Endauswertung verdoppelt.

Neue Informationen zum Sicherheitsprofil gab es in der Pressemitteilung vom 26. November 2021 nicht.

Vergleicht man die die Daten aller Studienteilnehmer, deren Symptombeginn weniger als fünf Tage zurücklag, ergibt sich für Lagevrio eine NNT von 34 und für Paxlovid eine NNT von 17,5.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass dem BfArM zur Endauswertung von Lagevrio lediglich die Pressemitteilung vom 26. November 2021 und zu Paxlovid weder vollständige Studiendaten der Zwischenauswertung noch die Gesamtauswertung vorliegen. In die Zwischenauswertung von Paxlovid gingen die Daten von 45% aller geplanten Teilnehmenden ein. Dies sind 1.361/3.000 Patienten. Daten von Patienten, die bis zum 29. September rekrutiert worden und damit bis 26. Oktober bereits über 28 Tage nachbeobachtet waren, wurden berücksichtigt. Gemäß statistischem Analyseplan und auf Empfehlung eines Data Monitoring Komitee wurde aufgrund der signifikanten Ergebnisse die weitere Rekrutierung der Paxlovid-Studie gestoppt. Wie viele Patienten nach dem 29. September bis zum Rekrutierungsstopp Ende Oktober noch eingeschlossen wurden, ist derzeit nicht klar. Auch für Paxlovid ist in den kommenden Wochen eine ergänzende Auswertung der Studienpatienten zu erwarten, einschließlich derer, die zwischen der Interimsanalyse und Studienstopp rekrutiert wurden.

Der Vergleich von Substanzen in verschiedenen Studien muss weiterhin mit Vorsicht vorgenommen werden und kann nur eine Abschätzung sein. Es fehlen weiterhin detaillierte Informationen zur Durchführung der Studie, sowie zu Begleitmedikationen und Patientencharakteristika in den Studien, wodurch eine Vergleichbarkeit erschwert wird. Weiterhin bleibt unklar, ob die Studienergebnisse auf eine geimpfte oder genesene Population übertragen werden kann. In den Studien von Paxlovid und Molnupiravir konnte in den Subgruppen der seropositiven (Hinweis auf eine frühere Infektion mit SARS-CoV-2) Patienten keine Unterschiede zwischen Placebo und Verum nachgewiesen werden. Geimpfte Personen waren von den Studien ausgeschlossen.

Bei insgesamt weiterhin spärlichen Daten und der Limitation des studienübergreifenden Vergleichs deuten die neuen Daten zu Lagevrio auf einen Vorteil des Arzneimittels Paxlovid gegenüber Lagevrio hin. Die spezifischen Charakteristika im Hinblick auf mögliche

Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen/Toxizitäten sind unverändert und werden in der klinischen Praxis absehbar Auswirkungen auf die Anwendung der Arzneimittel bei bestimmten Patientenpopulationen haben.

Lagevrio befindet sich weiterhin im Rolling Review. Auf Grundlage der neuen Daten hat das BfArM eine sogenannte „major objection“ (MO) formuliert, die weitere Daten zur Wirksamkeit von Lagevrio fordert. Nach Angaben der EMA planen die Rapporteurs ebenfalls eine MO. Diese MOs müssen ausgeräumt werden, bevor das Arzneimittel zugelassen werden kann. Der aktualisierte Bewertungsbericht der Rapporteurs ist für den 9. Dezember 2021 vorgesehen. Es ist zu erwarten, dass der CHMP in der Dezembersitzung weitere Nachfragen an den Antragsteller richtet und dass eine Entscheidung hinsichtlich einer bedingten Zulassung (conditional marketing authorization) noch vor Ende dieses Jahres nunmehr fraglich erscheint.

Für Paxlovid wurde am 19. November 2021 ein Art. 5 (3) Verfahren gestartet, welches am 16. Dezember 2021 mit der CHMP Opinion abgeschlossen sein soll. Die Rapporteurs des Art. 5 (3) Verfahrens sind identisch mit den Rapporteurs des Rolling Review bzw. Zulassungsverfahrens. Rapporteur ist Frankreich in einem multinationalen Team mit dem BfArM im Bereich Qualität und Co-Rapporteur ist Portugal in einem multinationalen Team mit Schweden im Bereich Klinik.

Der Zeitplan für Paxlovid sieht am 27. Januar 2022 eine Diskussion im CHMP vor. Je nach Datenlage könnte zu diesem Zeitpunkt entweder eine bedingte Zulassung erfolgen oder weitere Fragen an den Antragsteller gerichtet werden.

Die Rapporteurs von Lagevrio und Paxlovid befinden sich bereits in Gesprächen mit MSD und Pfizer um zu eruieren, welchen Effekt die neue *Omicron* Variante (B.1.1.529) auf die Wirksamkeit der Medikamente haben könnte.

Sobald wir konkrete Daten über die Pressemitteilung hinaus vorliegen haben, werden wir umgehend zu sich daraus neu ergebenden Aspekten berichten.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1 BMG'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; [REDACTED]
CC: [REDACTED]
[REDACTED] >; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 17.07.2020 17:18:54
Betreff: Bericht: "Aktuelle Evidenzlage Favipiravir, Zulassungsstatus"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 17.07.2020

GESCHZ 33.02-2020-83297

Aktuelle Evidenzlage Favipiravir Zulassungsstatus

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 15.07.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nachfolgend nehmen wir Stellung zu dem Erlass des BMG vom 15.07.2020.

Favipiravir ist ein RNA-Virustatikum, das in Japan und Südkorea unter dem Namen Avigan® zur Behandlung der Influenza zugelassen ist, jedoch nur bei Auftreten pandemischer Stämme. Zur *in vitro* Wirksamkeit gegen Coronaviren gibt es nur wenige Daten [Wang *et al.*, Choy *et al.*].

Hohe Favipiravir-Konzentrationen waren laut Wang *et al.* erforderlich, um eine Virusvermehrung von SARS-CoV-2 um die Hälfte zu reduzieren. Unklar bleibt, ob bei der Anwendung beim Menschen ausreichende Konzentrationen für eine Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 erreicht werden könnten. Choy *et al.* konnte *in vitro* bei SARS-CoV-2 infizierten Vero E6 Zellen keine Inhibition durch Ribavirin oder Favipiravir bei 100µM nachweisen. Experimentelle Daten mit SARS-CoV-2 infizierten Tieren sind nicht bekannt.

Derzeit wird Favipiravir in mehreren klinischen COVID-19 Studien untersucht, teils in Kombinationstherapie gemeinsam mit weiteren Testsubstanzen. Eine offene, nicht-randomisierte Studie aus China zeigte eine schnellere Virus-Clearance bei 35 mit Favipiravir und nebulisiertem Interferon-alpha behandelten Patienten im Vergleich zu 45 Patienten, welche mit Lopinavir/Ritonavir und nebulisiertem Interferon-alpha behandelt wurden.

Zudem sei es zu bildmorphologischen Verbesserungen (CT) bei diesen Patienten gekommen [Cai et al.]. Da das Design dieser Studie jedoch nicht den Standards für randomisierte klinische Studien entspricht, wird sie als explorativ betrachtet und kann daher nicht als Nachweis der Wirksamkeit von Favipiravir in COVID-19 angesehen werden.

Eine andere zwar randomisierte, aber nicht verblindete, nicht Placebo-kontrollierte chinesische Studie postuliert in einer Subgruppenanalyse eine Überlegenheit von Favipiravir gegenüber Umifenovir (Arbidol®) bei der Behandlung von Patienten mit moderaten COVID-19 Symptomen (Aufreten von Fieber und/oder Husten, Anzahl der klinisch Genesenen Tag 7), während keine signifikanten Unterschiede in Patienten mit schwerer COVID-19 Infektion gesehen wurden.

Obwohl diese Studie auf die Wirksamkeit von Favipiravir bei Patienten mit moderaten COVID-19 Symptomen hindeutet, fehlen insgesamt wichtige Details zu relevanten demographischen Ausgangswerten, Krankheitscharakteristika und Begleitmedikation, was die Bewertbarkeit der Studie einschränkt [Chen et al.].

Laut Pressemeldungen erfolgte eine Zulassung des RNA-Virustatikums Favipiravir als Favilavir® zur Behandlung von COVID-19-Patienten in China für einen Zeitraum von fünf Jahren. Angeblich sei die Wirksamkeit an 70 COVID-19 Patienten nachgewiesen worden. Spätere Presseveröffentlichungen berichteten von einer Zulassungsbeschränkung auf eine Anwendung im Rahmen von klinischen Studien.

Nach einer Pressemeldung der Agentur Reuters vom 01.06.2020 soll Favipiravir in modifizierter Form unter dem Namen Avifavir® eine temporäre Zulassung in Russland erhalten haben. (<https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-russia-exclusive/exclusive-russia-to-roll-out-its-first-approved-covid-19-drug-next-week-idUSKBN2381FR>). Diese Zulassung soll auf den Ergebnissen einer klinischen Studie mit 330 COVID-19 Patienten beruhen, in denen eine Wirksamkeit von Avifavir® von 80 % gezeigt werden konnte. Des Weiteren habe eine 10-tägige Behandlung SARS-CoV-2 innerhalb von vier Tagen eliminiert (gegenüber neun Tagen bei Standardtherapie). Die Studienergebnisse können aufgrund der unzureichend veröffentlichten Ergebnisse derzeit jedoch nicht verifiziert werden (<https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/120478/60000-doses-of-avifavir-a-covid-19-treatment-to-be-delivered-in-june/>).

Die eingeschränkte Notfall-Zulassung („restrictive emergency use authorisation“) von Favipiravir (FabiFlu®) in Indien soll laut Pressemitteilungen auf einer Interim Analyse einer randomisierten, multi-center Study mit insgesamt 150 Patienten mit milder oder moderater COVID-19 Erkrankung an 11 Studienzentren in Indien beruhen (<https://de.reuters.com/article/health-coronavirus-glenmark-pharms/glenmark-gets-india-approval-for-favipiravir-as-covid-19-treatment-idUSL4N2DW30D>). Auch diese Studienergebnisse können aufgrund der unzureichend veröffentlichten Ergebnisse derzeit nicht verifiziert werden.

In Japan wurde die Verwendung von Favipiravir (Avigan®) im Rahmen eines Härtefallprogramms („Compassionate Use Programm“) genehmigt und die Wirksamkeit und Sicherheit wird innerhalb eines beschleunigten Bewertungsverfahrens evaluiert. In einer aktuellen Pressemitteilung wird von nicht eindeutigen Ergebnissen einer klinischen Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Avigan® bei 89 japanischen COVID-19 Patienten untersuchte, berichtet. Obwohl Patienten, denen das Medikament zu Beginn der Studie verabreicht wurde, eine stärkere Verbesserung zeigten als diejenigen, die eine verzögerte Dosis erhielten, erreichten die Ergebnisse keine statistische Signifikanz (<https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-avigan-trial/fujifilms-avigan-inconclusive-in-covid-19-patients-in-japan-trial-idUSKBN24B0M4>). Auch hier ist eine Verifizierung der Studienergebnisse aufgrund der unzureichend veröffentlichten Ergebnisse nicht möglich.

Basierend auf den vorhandenen Daten aus klinischen Studien werden verschiedene Risiken bei der Anwendung von Favipiravir beschrieben. Favipiravir wirkt teratogen und darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Des Weiteren wurde in einer klinischen Studie gehäuft über eine Erhöhung des Harnsäurespiegels sowie über Leberfunktionsstörungen berichtet, was die Anwendung bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen und Patienten mit Gicht einschränken könnte (<https://www.fujita-hu.ac.jp/en/news/kka9ar0000000ep3.html>).

Bewertbare Publikationen weiterer Studienergebnisse sind ausstehend. Aus Sicht des BfArM besteht derzeit keine ausreichende Evidenz für die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Favipiravir in der Behandlung von COVID-19.

In Bezug auf Informationen zu möglichen Zulassungen von Favipiravir-haltigen Arzneimitteln für die Indikation COVID-19 lässt sich zusammenfassen, dass derzeitigen Informationen zufolge - wie oben beschrieben - Favipiravir anscheinend in China, sowie in Russland und Indien zugelassen wurde.



Prof. Dr. Karl Broich

Literatur

- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell research 2020.
- Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, Chu DKW, Chan MCW, Cheung PP-H, Huang X et al: Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. Antiviral research 2020, 178:104786.

- Cai et al.: Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering 2020.
- Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, Chen B, Lu M et al: Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv 2020:2020.2003.2017.20037432.
- Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan, 15. Mai 2020, Fujita Health University, Japan <https://www.fujita-hu.ac.jp/en/news/kka9ar0000000ep3.html>



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Aktuelle Evidenzlage Favipiravir Zulassungsstatus

Bonn, 17.07.2020

GESCHZ 33.02-2020-83297

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 15.07.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nachfolgend nehmen wir Stellung zu dem Erlass des BMG vom 15.07.2020.

Favipiravir ist ein RNA-Virustatikum, das in Japan und Südkorea unter dem Namen Avigan® zur Behandlung der Influenza zugelassen ist, jedoch nur bei Auftreten pandemischer Stämme. Zur *in vitro* Wirksamkeit gegen Coronaviren gibt es nur wenige Daten [Wang *et al.*, Choy *et al.*].

Hohe Favipiravir-Konzentrationen waren laut Wang *et al.* erforderlich, um eine Virusvermehrung von SARS-CoV-2 um die Hälfte zu reduzieren. Unklar bleibt, ob bei der Anwendung beim Menschen ausreichende Konzentrationen für eine Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 erreicht werden könnten. Choy *et al.* konnte *in vitro* bei SARS-CoV-2 infizierten Vero E6 Zellen keine Inhibition durch Ribavirin oder Favipiravir bei 100µM nachweisen. Experimentelle Daten mit SARS-CoV-2 infizierten Tieren sind nicht bekannt.

Derzeit wird Favipiravir in mehreren klinischen COVID-19 Studien untersucht, teils in Kombinationstherapie gemeinsam mit weiteren Testsubstanzen. Eine offene, nicht-randomisierte Studie aus China zeigte eine schnellere Virus-Clearance bei 35 mit Favipiravir und nebulisiertem Interferon-alpha behandelten Patienten im Vergleich zu 45 Patienten, welche mit Lopinavir/Ritonavir und nebulisiertem Interferon-alpha behandelt wurden.

Zudem sei es zu bildmorphologischen Verbesserungen (CT) bei diesen Patienten gekommen [Cai et al.]. Da das Design dieser Studie jedoch nicht den Standards für randomisierte klinische Studien entspricht, wird sie als explorativ betrachtet und kann daher nicht als Nachweis der Wirksamkeit von Favipiravir in COVID-19 angesehen werden.

Eine andere zwar randomisierte, aber nicht verblindete, nicht Placebo-kontrollierte chinesische Studie postuliert in einer Subgruppenanalyse eine Überlegenheit von Favipiravir gegenüber Umifenovir (Arbidol®) bei der Behandlung von Patienten mit moderaten COVID-19 Symptomen (Aufreten von Fieber und/oder Husten, Anzahl der klinisch Genesenen Tag 7), während keine signifikanten Unterschiede in Patienten mit schwerer COVID-19 Infektion gesehen wurden.

Obwohl diese Studie auf die Wirksamkeit von Favipiravir bei Patienten mit moderaten COVID-19 Symptomen hindeutet, fehlen insgesamt wichtige Details zu relevanten demographischen Ausgangswerten, Krankheitscharakteristika und Begleitmedikation, was die Bewertbarkeit der Studie einschränkt [Chen et al.].

Laut Pressemeldungen erfolgte eine Zulassung des RNA-Virustatikums Favipiravir als Favilavir® zur Behandlung von COVID-19-Patienten in China für einen Zeitraum von fünf Jahren. Angeblich sei die Wirksamkeit an 70 COVID-19 Patienten nachgewiesen worden. Spätere Presseveröffentlichungen berichteten von einer Zulassungsbeschränkung auf eine Anwendung im Rahmen von klinischen Studien.

Nach einer Pressemeldung der Agentur Reuters vom 01.06.2020 soll Favipiravir in modifizierter Form unter dem Namen Avifavir® eine temporäre Zulassung in Russland erhalten haben. (<https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-russia-exclusive/exclusive-russia-to-roll-out-its-first-approved-covid-19-drug-next-week-idUSKBN2381FR>). Diese Zulassung soll auf den Ergebnissen einer klinischen Studie mit 330 COVID-19 Patienten beruhen, in denen eine Wirksamkeit von Avifavir® von 80 % gezeigt werden konnte. Des Weiteren habe eine 10-tägige Behandlung SARS-CoV-2 innerhalb von vier Tagen eliminiert (gegenüber neun Tagen bei Standardtherapie). Die Studienergebnisse können aufgrund der unzureichend veröffentlichten Ergebnisse derzeit jedoch nicht verifiziert werden (<https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/120478/60000-doses-of-avifavir-a-covid-19-treatment-to-be-delivered-in-june/>).

Die eingeschränkte Notfall-Zulassung („restrictive emergency use authorisation“) von Favipiravir (FabiFlu®) in Indien soll laut Pressemitteilungen auf einer Interim Analyse einer randomisierten, multi-center Study mit insgesamt 150 Patienten mit milder oder moderater COVID-19 Erkrankung an 11 Studienzentren in Indien beruhen (<https://de.reuters.com/article/health-coronavirus-glenmark-pharms/glenmark-gets-india-approval-for-favipiravir-as-covid-19-treatment-idUSL4N2DW30D>). Auch diese Studienergebnisse können aufgrund der unzureichend veröffentlichten Ergebnisse derzeit nicht verifiziert werden.

In Japan wurde die Verwendung von Favipiravir (Avigan®) im Rahmen eines Härtefallprogramms („Compassionate Use Programm“) genehmigt und die Wirksamkeit und Sicherheit wird innerhalb eines beschleunigten Bewertungsverfahrens evaluiert. In einer aktuellen Pressemitteilung wird von nicht eindeutigen Ergebnissen einer klinischen Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Avigan® bei 89 japanischen COVID-19 Patienten untersuchte, berichtet. Obwohl Patienten, denen das Medikament zu Beginn der Studie verabreicht wurde, eine stärkere Verbesserung zeigten als diejenigen, die eine verzögerte Dosis erhielten, erreichten die Ergebnisse keine statistische Signifikanz (<https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-avigan-trial/fujifilms-avigan-inconclusive-in-covid-19-patients-in-japan-trial-idUSKBN24B0M4>). Auch hier ist eine Verifizierung der Studienergebnisse aufgrund der unzureichend veröffentlichten Ergebnisse nicht möglich.

Basierend auf den vorhandenen Daten aus klinischen Studien werden verschiedene Risiken bei der Anwendung von Favipiravir beschrieben. Favipiravir wirkt teratogen und darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Des Weiteren wurde in einer klinischen Studie gehäuft über eine Erhöhung des Harnsäurespiegels sowie über Leberfunktionsstörungen berichtet, was die Anwendung bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen und Patienten mit Gicht einschränken könnte (<https://www.fujita-hu.ac.jp/en/news/kka9ar0000000ep3.html>).

Bewertbare Publikationen weiterer Studienergebnisse sind ausstehend. Aus Sicht des BfArM besteht derzeit keine ausreichende Evidenz für die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Favipiravir in der Behandlung von COVID-19.

In Bezug auf Informationen zu möglichen Zulassungen von Favipiravir-haltigen Arzneimitteln für die Indikation COVID-19 lässt sich zusammenfassen, dass derzeitigen Informationen zufolge - wie oben beschrieben - Favipiravir anscheinend in China, sowie in Russland und Indien zugelassen wurde.

Prof. Dr. Karl Broich

Literatur

- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell research 2020.
- Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, Chu DKW, Chan MCW, Cheung PP-H, Huang X et al: Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. Antiviral research 2020, 178:104786.

- Cai et al.: Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering 2020.
- Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, Chen B, Lu M et al: Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv 2020:2020.2003.2017.20037432.
- Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan, 15. Mai 2020, Fujita Health University, Japan <https://www.fujita-hu.ac.jp/en/news/kka9ar0000000ep3.html>

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
CC: <32@bfarm.de>; 35 <35@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 30.07.2021 09:58:21
Betreff: Bericht: "Anfrage Gespräch Abteilungsleiter Müller: Pfizer
antivirale Therapeutika COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 30.07.2021

GESCHZ 3.01-2021-37437

Anfrage Gespräch Abteilungsleiter Müller: Pfizer antivirale Therapeutika COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 22.07.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nach unserem Kenntnisstand befinden sich zwei Proteaseinhibitoren der Firma Pfizer zur Behandlung von COVID-19 in der klinischen Entwicklung.

1) PF-07304814

PF-07304814 ist ein Prodrug des aktiven Wirkstoffs PF-00835231, welcher an die SARS-CoV2-3CL Protease bindet und dadurch die Replikation des Virus inhibiert. PF-07304814 wird zur intravenösen Anwendung in hospitalisierten COVID-19-Patienten entwickelt. Bisher wurden zwei Phase-1-Studien durchgeführt und abgeschlossen. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 16 Probanden wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik einer einmaligen 24h-Infusion von PF-07304814 untersucht s. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04627532>).

In einer weiteren im Juni 2021 abgeschlossenen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von PF-07304814 nach einmaliger und mehrmaliger Anwendung in 26 Patienten untersucht, die mit milden bis moderaten Symptomen durch SARS-CoV-2 im Krankenhaus behandelt wurden, s. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04535167>).

2) **PF-07321332**

PF-0732132 ist ebenfalls ein Inhibitor der SARS-CoV2-3CL Protease und wird für die orale Anwendung zur ambulanten Behandlung von COVID-19-Patienten entwickelt. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-1-Studie in 78 Gesunden wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und die Pharmakokinetik des Wirkstoffs nach einmaliger und mehrmaliger Anwendung untersucht, s. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04756531>).

Eine Phase 2/3-Studie mit PF-07321332 in Kombination mit Ritonavir ist in ambulanten COVID-19-Patienten mit einer Behandlungsdauer von 5 Tagen geplant, s. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202>). Ritonavir ist ein Inhibitor der HIV-Protease und wird vor allem als pharmakokinetischer Booster in Kombination mit anderen antiviralen Wirkstoffen zur Behandlung von HIV-1 angewendet. Laut ClinicalTrials.gov hat die Rekrutierung von Patienten noch nicht begonnen; das geplante Ende der Studie wird mit Februar 2022 angegeben.

Die Firma Pfizer wurde in den letzten Monaten mehrmals bezüglich des Entwicklungsprogramms für beide Wirkstoffe, insbesondere zu dem Design der pivotalen Studien, von der EMA beraten. Pfizer hat für PF-07321332 im Juli 2021 einen sog. *eligibility request* (Anfrage zur Eignung der Bewertung im zentralen Zulassungsverfahren) eingereicht mit einem beabsichtigten Beginn des rollierenden Bewertungsverfahrens (*rolling review*) am 15.12.2021. Die Einreichung des Zulassungsantrages für PF-07321332 scheint Pfizer für das 2. Quartal 2022 zu planen. Bisher sind dem BfArM keine aussagekräftigen klinischen Daten zu der Substanz bekannt, so dass keine Aussage zu den Erfolgsaussichten eines möglichen Zulassungsantrags getroffen werden kann.

Es befinden sich verschiedene antivirale Wirkstoffe sowie monoklonale Antikörper (in der Zuständigkeit des PEI) in der klinischen Entwicklung. Im Zuständigkeitsbereich des BfArM ist die Entwicklung von Molnupiravir (MK-4482) am weitesten fortgeschritten. Dabei handelt es sich um ein Ribonucleosid-Analogon, welches die RNA-Polymerase von SARS-CoV2 inhibiert. Das Zulassungsverfahren startet voraussichtlich im Oktober 2021. Wie im Bericht vom 28. April 2021 geschildert, schätzt das BfArM die Erfolgsaussichten als ungewiss ein.

Es liegen keine fortgeschrittenen (Phase 2/3) Daten für weitere antiviral wirksame Substanzen in der Zuständigkeit des BfArM vor, die als aussichtsreich für eine Zulassung zur Prophylaxe oder Therapie von COVID-19 bewertet werden könnten.

Klinische Prüfungen in der Zuständigkeit des BfArM mit von der Firma Pfizer entwickelten antiviralen Therapeutika zur Covid-19-Behandlung wurden bzw. werden derzeit in Deutschland nicht durchgeführt.

i.V. K^{...}ß

Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 30.07.2021

GESCHZ 3.01-2021-37437

Anfrage Gespräch Abteilungsleiter Müller: Pfizer antivirale Therapeutika COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 22.07.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nach unserem Kenntnisstand befinden sich zwei Proteaseinhibitoren der Firma Pfizer zur Behandlung von COVID-19 in der klinischen Entwicklung.

1) PF-07304814

PF-07304814 ist ein Prodrug des aktiven Wirkstoffs PF-00835231, welcher an die SARS-CoV2-3CL Protease bindet und dadurch die Replikation des Virus inhibiert. PF-07304814 wird zur intravenösen Anwendung in hospitalisierten COVID-19-Patienten entwickelt. Bisher wurden zwei Phase-1-Studien durchgeführt und abgeschlossen. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 16 Probanden wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik einer einmaligen 24h-Infusion von PF-07304814 untersucht s. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04627532>).

In einer weiteren im Juni 2021 abgeschlossenen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von PF-07304814 nach einmaliger und mehrmaliger Anwendung in 26 Patienten untersucht, die mit milden bis moderaten Symptomen durch SARS-CoV-2 im Krankenhaus behandelt wurden, s. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04535167>).

2) **PF-07321332**

PF-0732132 ist ebenfalls ein Inhibitor der SARS-CoV2-3CL Protease und wird für die orale Anwendung zur ambulanten Behandlung von COVID-19-Patienten entwickelt. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-1-Studie in 78 Gesunden wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und die Pharmakokinetik des Wirkstoffs nach einmaliger und mehrmaliger Anwendung untersucht, s. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04756531>).

Eine Phase 2/3-Studie mit PF-07321332 in Kombination mit Ritonavir ist in ambulanten COVID-19-Patienten mit einer Behandlungsdauer von 5 Tagen geplant, s. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202>). Ritonavir ist ein Inhibitor der HIV-Protease und wird vor allem als pharmakokinetischer Booster in Kombination mit anderen antiviralen Wirkstoffen zur Behandlung von HIV-1 angewendet. Laut ClinicalTrials.gov hat die Rekrutierung von Patienten noch nicht begonnen; das geplante Ende der Studie wird mit Februar 2022 angegeben.

Die Firma Pfizer wurde in den letzten Monaten mehrmals bezüglich des Entwicklungsprogramms für beide Wirkstoffe, insbesondere zu dem Design der pivotalen Studien, von der EMA beraten. Pfizer hat für PF-07321332 im Juli 2021 einen sog. *eligibility request* (Anfrage zur Eignung der Bewertung im zentralen Zulassungsverfahren) eingereicht mit einem beabsichtigten Beginn des rollierenden Bewertungsverfahrens (*rolling review*) am 15.12.2021. Die Einreichung des Zulassungsantrages für PF-07321332 scheint Pfizer für das 2. Quartal 2022 zu planen. Bisher sind dem BfArM keine aussagekräftigen klinischen Daten zu der Substanz bekannt, so dass keine Aussage zu den Erfolgsaussichten eines möglichen Zulassungsantrags getroffen werden kann.

Es befinden sich verschiedene antivirale Wirkstoffe sowie monoklonale Antikörper (in der Zuständigkeit des PEI) in der klinischen Entwicklung. Im Zuständigkeitsbereich des BfArM ist die Entwicklung von Molnupiravir (MK-4482) am weitesten fortgeschritten. Dabei handelt es sich um ein Ribonucleosid-Analogon, welches die RNA-Polymerase von SARS-CoV2 inhibiert. Das Zulassungsverfahren startet voraussichtlich im Oktober 2021. Wie im Bericht vom 28. April 2021 geschildert, schätzt das BfArM die Erfolgsaussichten als ungewiss ein.

Es liegen keine fortgeschrittenen (Phase 2/3) Daten für weitere antiviral wirksame Substanzen in der Zuständigkeit des BfArM vor, die als aussichtsreich für eine Zulassung zur Prophylaxe oder Therapie von COVID-19 bewertet werden könnten.

Klinische Prüfungen in der Zuständigkeit des BfArM mit von der Firma Pfizer entwickelten antiviralen Therapeutika zur Covid-19-Behandlung wurden bzw. werden derzeit in Deutschland nicht durchgeführt.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
<1@bmg.bund.de>; <11@bmg.bund.de>; [REDACTED]
CC: [REDACTED] 3 BfArM <3@bfarm.de>; 10.3
<10.3@bfarm.de>
Gesendet am: 28.09.2020 16:43:40
Betreff: Bericht: "Artesunat-Pyronaridin bei COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 28.09.2020

GESCHZ 10.3-2020-98109

Artesunat-Pyronaridin bei COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 25.09.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Die Fixkombination Artesunat/Pyronaridin wird zur Behandlung der unkomplizierten Plasmodium-falciparum- und Plasmodium-vivax-Malaria eingesetzt und wird unter dem Handelsnamen Pyramax® vertrieben.

Ihr Nutzen-Risiko Verhältnis wurde im November 2015 im Rahmen eines Artikel 58-Verfahrens vom CHMP in der o. g. Indikation positiv bewertet. Für die Anwendung innerhalb der EU ist dieses Arzneimittel derzeit nicht zugelassen. Für weitere Informationen hierzu siehe <https://www.ema.europa.eu/en/pyramax-h-w-2319>). Wie andere Artemisinin-basierte Wirkstoffkombinationen, wird Pyronaridin/Artesunat von der WHO zur Behandlung der Malaria empfohlen (<https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>), und dessen Einsatz erfolgt u. W. vor allem in Malaria-Endemiegebieten Asiens und Afrikas.

Zur Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei COVID-19 liegen uns bisher keine klinischen Daten vor. Vorhandene präklinische Daten sind auf in-vitro Untersuchungen beschränkt. Daten aus dem Tiermodell sind uns nicht bekannt. Von den beiden uns vorliegenden in-vitro Untersuchungen wird in der einen Aktivität von Artesunat gegen SARS-CoV-2 gezeigt, allerdings in Vero-Zellen, einer Zelllinie, deren Eignung für den zuverlässigen Nachweis der antiviralen Aktivität sehr fraglich ist (Cao R. et al: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7437450/>).

Die zweite in-vitro Untersuchung liegt bisher lediglich als Preprint vor, das heißt, dass diese noch nicht im sogenannten Peer-Review Verfahren einer kritischen Bewertung durch andere Wissenschaftler unterzogen wurde. Hier wurde die Aktivität von Artesunat und Pyronaridin gegen SARS-CoV-2 zunächst in Vero-Zellen und anschließend in Calu-3 Zellen untersucht (Bae JY et al. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.28.225102v1>).

Die letztgenannte Zelllinie, die aus Lungenepithelzellen (NSCLC) isoliert wird, wird zwischenzeitlich als sehr viel geeigneter für den Nachweis entsprechender antiviraler Aktivität angesehen (Takayama K: [https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147\(20\)30129-2](https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147(20)30129-2)). Es konnte für jeden der beiden Wirkstoffe in Calu-3 Zellen im nanomolaren Konzentrationsbereich bei hohem Selektivitätsindex (d. h. dem Konzentrationsbereich, in dem antivirale Aktivität, aber keine Zytotoxizität beobachtet wurde) Aktivität gegen SARS-CoV-2 gezeigt werden.

Einschränkend ist anzumerken, dass nur die Werte derjenigen Konzentrationen angegeben wurden, mit denen das Viruswachstum zu 50 % gehemmt wird (IC50); für die IC90 (90 % Virushemmung) nähern sich gemäß den Grafiken sowohl für Artesunat wie auch für Pyronaridin die aktiven Konzentrationen den Konzentrationen an, die sich als zelltoxisch gezeigt haben. Des Weiteren wurde die in-vitro Aktivität der Kombination der beiden Wirkstoffe auf Calu-3 Zellen nicht untersucht. Für Artesunat zeigte sich darüber hinaus in Calu-3 Zellen eine Zeitabhängigkeit der Aktivität, d. h. mit länger werdendem Abstand zwischen Virusexposition und Aufbringung des Wirkstoffs nahm die Aktivität ab (untersucht bis 24 Stunden). Zusammenfassend liefert insbesondere die Untersuchung von Bae et al erste Hinweise auf eine Aktivität von Artesunat und Pyronaridin bei SARS-CoV-2. Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit oder entsprechenden (in vivo) Dosierungen lassen sich daraus indes nicht ableiten.

In Korea wird derzeit eine randomisierte, Plazebo-kontrollierte, doppelblinde Studie mit Artesunat/Pyronaridin durchgeführt (Clinicaltrials.gov: NCT04475107). Es ist geplant, dass 76 erwachsene Patienten (Sauerstoffsättigung von über 94 %) an der Studie teilnehmen. Genaue Angaben zur Dosierung und Anwendungsdauer fehlen; sofern die Dosis bei 180 mg Pyronaridin/60 mg Artesunat pro Tag liegt, wie auf dem Datenblatt ersichtlich, läge diese deutlich unter der für die Behandlung der Malaria indizierten Dosis. Als primärer Endpunkt ist die Virus-Clearance an Tag 7 angegeben.

i.v. K.B.

Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 28.09.2020

GESCHZ 10.3-2020-98109

Artesunat-Pyronaridin bei COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 25.09.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Die Fixkombination Artesunat/Pyronaridin wird zur Behandlung der unkomplizierten Plasmodium-falciparum- und Plasmodium-vivax-Malaria eingesetzt und wird unter dem Handelsnamen Pyramax® vertrieben.

Ihr Nutzen-Risiko Verhältnis wurde im November 2015 im Rahmen eines Artikel 58-Verfahrens vom CHMP in der o. g. Indikation positiv bewertet. Für die Anwendung innerhalb der EU ist dieses Arzneimittel derzeit nicht zugelassen. Für weitere Informationen hierzu siehe <https://www.ema.europa.eu/en/pyramax-h-w-2319>). Wie andere Artemisinin-basierte Wirkstoffkombinationen, wird Pyronaridin/Artesunat von der WHO zur Behandlung der Malaria empfohlen (<https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>), und dessen Einsatz erfolgt u. W. vor allem in Malaria-Endemiegebieten Asiens und Afrikas.

Zur Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei COVID-19 liegen uns bisher keine klinischen Daten vor. Vorhandene präklinische Daten sind auf in-vitro Untersuchungen beschränkt. Daten aus dem Tiermodell sind uns nicht bekannt. Von den beiden uns vorliegenden in-vitro Untersuchungen wird in der einen Aktivität von Artesunat gegen SARS-CoV-2 gezeigt, allerdings in Vero-Zellen, einer Zelllinie, deren Eignung für den zuverlässigen Nachweis der antiviralen Aktivität sehr fraglich ist (Cao R. et al: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7437450/>).

Die zweite in-vitro Untersuchung liegt bisher lediglich als Preprint vor, das heißt, dass diese noch nicht im sogenannten Peer-Review Verfahren einer kritischen Bewertung durch andere Wissenschaftler unterzogen wurde. Hier wurde die Aktivität von Artesunat und Pyronaridin gegen SARS-CoV-2 zunächst in Vero-Zellen und anschließend in Calu-3 Zellen untersucht (Bae JY et al. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.28.225102v1>).

Die letztgenannte Zelllinie, die aus Lungenepithelzellen (NSCLC) isoliert wird, wird zwischenzeitlich als sehr viel geeigneter für den Nachweis entsprechender antiviraler Aktivität angesehen (Takayama K: [https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147\(20\)30129-2](https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147(20)30129-2)). Es konnte für jeden der beiden Wirkstoffe in Calu-3 Zellen im nanomolaren Konzentrationsbereich bei hohem Selektivitätsindex (d. h. dem Konzentrationsbereich, in dem antivirale Aktivität, aber keine Zytotoxizität beobachtet wurde) Aktivität gegen SARS-CoV-2 gezeigt werden.

Einschränkend ist anzumerken, dass nur die Werte derjenigen Konzentrationen angegeben wurden, mit denen das Viruswachstum zu 50 % gehemmt wird (IC50); für die IC90 (90 % Virushemmung) nähern sich gemäß den Grafiken sowohl für Artesunat wie auch für Pyronaridin die aktiven Konzentrationen den Konzentrationen an, die sich als zelltoxisch gezeigt haben. Des Weiteren wurde die in-vitro Aktivität der Kombination der beiden Wirkstoffe auf Calu-3 Zellen nicht untersucht. Für Artesunat zeigte sich darüber hinaus in Calu-3 Zellen eine Zeitabhängigkeit der Aktivität, d. h. mit länger werdendem Abstand zwischen Virusexposition und Aufbringung des Wirkstoffs nahm die Aktivität ab (untersucht bis 24 Stunden). Zusammenfassend liefert insbesondere die Untersuchung von Bae et al erste Hinweise auf eine Aktivität von Artesunat und Pyronaridin bei SARS-CoV-2. Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit oder entsprechenden (in vivo) Dosierungen lassen sich daraus indes nicht ableiten.

In Korea wird derzeit eine randomisierte, Plazebo-kontrollierte, doppelblinde Studie mit Artesunat/Pyronaridin durchgeführt (Clinicaltrials.gov: NCT04475107). Es ist geplant, dass 76 erwachsene Patienten (Sauerstoffsättigung von über 94 %) an der Studie teilnehmen. Genaue Angaben zur Dosierung und Anwendungsdauer fehlen; sofern die Dosis bei 180 mg Pyronaridin/60 mg Artesunat pro Tag liegt, wie auf dem Datenblatt ersichtlich, läge diese deutlich unter der für die Behandlung der Malaria indizierten Dosis. Als primärer Endpunkt ist die Virus-Clearance an Tag 7 angegeben.

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '113@bmg.bund.de' <113@bmg.bund.de>;
'114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
CC: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '11@bmg.bund.de'
<11@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
<32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 02.03.2020 13:50:16
Betreff: Bericht: "Arzneimittel für den therapeutischen Einsatz gegen
das neue Coronavirus 2019nCoV"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 02.03.2020

GESCHZ 3.01-2020-54732

Arzneimittel für den therapeutischen Einsatz gegen das neue Coronavirus 2019-nCoV

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 113-42002-05 vom 28.02.20

Berichterstatter/in:

Es gibt eine Reihe von Substanzen, für die erste, zumeist indirekte Hinweise auf eine Aktivität gegen das Coronavirus 2019-nCoV (andere Bezeichnung SARS-CoV-2) aus in vitro Untersuchungen (in Zellkulturen) vorliegen. In diesen wird vor allem deren Aktivität gegen die vor einigen Jahren erstmals aufgetretenen Coronaviren MERS-CoV und SARS-CoV untersucht. Letzteres hat starke Ähnlichkeiten zu dem jetzt neu aufgetretenen Virus. Es gibt auch erste Veröffentlichungen zu entsprechenden Untersuchungen mit dem neuen Virus SARS-CoV-2. Während einige dieser Wirkstoffe bereits im Tiermodell gegen SARS-CoV und MERS-CoV getestet worden sind, liegen noch keine Ergebnisse zu derartigen Testungen gegen Coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2 vor.

In China finden zurzeit eine Reihe klinischer Studien an COVID-19-Patienten mit einer Vielzahl unterschiedlicher Arzneimittel statt, darunter auch solche, die für andere Infektionskrankheiten zugelassen sind (Table 1).

Table 1 | Selected repurposed drugs in clinical development to treat COVID-19

Drug or cocktail	Originator company	Status and mechanisms	Clinical trials (trial posting date)
ASC09/ritonavir, lopinavir/ritonavir, with or without umifenovir	Ascleitis, AbbVie, Pharmstandard	ASC09 is an experimental HIV-1 protease inhibitor; ritonavir and lopinavir/ritonavir are approved protease inhibitors for HIV/AIDS; umifenovir is an approved entry inhibitor against influenza	At least three trials (e.g., ChiCTR2000029603, 2/6/20)

ASC09/oseltamivir, ritonavir/oseltamivir, oseltamivir	Ascletis, Gilead, AbbVie	See above; oseltamivir is a sialidase inhibitor approved for influenza	One trial (NCT04261270, 2/7/20)
Azvudine	Zhengzhou Granlen PharmaTech	Experimental reverse transcriptase inhibitor drug against HIV-1/AIDS	One trial (ChiCTR2000029853, 2/15/20)
Various combinations of baloxavir marboxil/favipiravir and lopinavir/ritonavir	Shionogi, Toyama Chemical	Baloxavir marboxil is a Cap-dependent endonuclease inhibitor and favipiravir is a guanine analog RNA-dependent RNA polymerase inhibitor approved for influenza A and B; see above	Two trials (ChiCTR2000029544, 2/3/20; ChiCTR2000029548, 2/4/20)
Various combinations of darunavir/cobicistat alone or with lopinavir/ritonavir and thymosin α 1	Janssen, Gilead	Darunavir and cobicistat are, respectively, an HIV-1 protease inhibitor and inhibitor of cytochrome P450 (CYP)3A enzyme, approved as a combination against HIV-1/AIDS. Thymosin α 1 is an immune response boosting agent	Two trials (NCT04252274, 2/5/20; ChiCTR2000029541, 2/3/20)
Remdesivir	Gilead	Phosphoramidate prodrug of an adenine analog used for Ebola and Marburg virus outbreaks (similar structure to approved HIV reverse transcriptase inhibitors)	Two trials (NCT04252664, 2/5/20; NCT04257656, 2/6/20)
Chloroquine or hydroxychloroquine	Shanghai Zhongxi Pharmaceutical, Shanghai Ziyuan Pharmaceutical, Wuhan Wuyao Pharmaceutical	Endosomal acidification fusion inhibitor	At least ten trials (e.g., ChiCTR2000029826, 2/2/20; NCT04261517, 2/14/20)
Methylprednisolone	Generic	Synthetic corticosteroid that binds to nuclear receptors to dampen proinflammatory cytokines	One trial (NCT04263402, 2/10/20)

Interferon alfa-2b alone or in combination with lopinavir/ritonavir and ribavirin	Biogen, Merck	Interferon alfa-2b is a recombinant cytokine with antiviral properties; ribavirin is a guanine derivative; as above	Two trials (NCT04254874, 2/5/20; ChiCTR2000029308, 1/23/20)
Camrelizumab and thymosin	Incyte, Shanghai Hengrui Pharmaceutical	Camrelizumab is a humanized monoclonal antibody (mAb) targeting PD-1	Two trials (ChiCTR2000029806, 2/14/20; NCT04268537, 2/14/20)
Tocilizumab	Chugai Pharmaceutical, Zhejiang Hisun Pharmaceutical, Jiangsu Qyun Bio-Pharmaceutical	Humanized mAb targeting interleukin-6	One trial (ChiCTR2000029765, 2/13/20)

Last search run on 15 February using <https://clinicaltrials.gov> and <http://www.chictr.org.cn>. Excludes traditional Chinese medicines and blood-derived products, such as serum from recovered patients and stem cells. All trials are being conducted in China.

(Quelle: Guangdi Li und Eric De Clercq. Nature Reviews Drug Discovery, 10 Feb 2020 (<https://www.nature.com/articles/d41573-020-00016-0>))

Eine Liste der WHO, auf der alle potenziellen Therapeutika (einschließlich monoklonaler Antikörper) und die derzeit damit durchgeführten Studien aufgeführt sind, findet sich unter https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Table_of_therapeutics_Appendix_17022020.pdf?ua=1 (aufgerufen am 02.03.2020).

Eine von der WHO einberufene Expertengruppe hat Ende Januar 2020 die antiviralen Wirkstoffe Remdesivir und Lopinavir/Ritonavir (mit oder ohne Interferon beta) im Hinblick auf deren weitere Entwicklung in klinischen Studien priorisiert (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330680/WHO-HEO-RDBlueprint%28nCoV%29-2020.1-eng.pdf?ua=1> [aufgerufen am 02.03.2020]).

Zu Remdesivir laufen derzeit zwei klinische Prüfungen an Patienten mit COVID-19 in China und eine Studie in den USA (Internationales Studienregister: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=remdesivir&cntry=&state=&city=&dist=> Studiennummern NCT04257656, NCT04252664 und NCT04252664 [aufgerufen am 02.03.2020]).

Laut Aussage des WHO Generaldirektors Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus vom 20.02.2020 ist mit ersten Ergebnissen Mitte März 2020 zu rechnen (<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-on-20-february-2020> [aufgerufen am 02.03.2020]).

Zu der Kombination Lopinavir/Ritonavir, die seit vielen Jahren in der HIV-Behandlung eingesetzt wird, laufen momentan in China eine Reihe von klinischen Studien (siehe „Table 1“). Zu Favipiravir sind uns die publizierten Ergebnisse von einer in vitro-Studie bekannt. Demnach waren verhältnismäßig hohe Konzentrationen von Favipiravir erforderlich, um die Virusvermehrung um 50 % zu verringern.

Da Ähnliches bei der Testung von Favipiravir gegen das Ebolavirus gesehen wurde und die tierexperimentellen Daten dann trotzdem vielversprechend waren, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass dieses Nukleosidanalogue in weiteren in vivo-Studien untersucht werden sollte (Wang M et al Cell Research (2020) 0:1–3; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>).

Zu tierexperimentellen Studien mit Favipiravir bei SARS-CoV-2 liegen uns keine Kenntnisse vor. Derzeit laufen zwei klinische Prüfungen mit COVID-19 Patienten in China.

Gegenwärtig lassen sich zu keinem Wirkstoff oder Arzneimittel Aussagen zu dessen Wirksamkeit bei COVID-19 treffen.

Bei den Angaben zur Verkehrsfähigkeit beschränken wir uns auf die von der WHO für die weitere Entwicklung priorisierten antiviralen Arzneimittel sowie auf das hier gesondert nachgefragte Favipiravir.

Arzneimittel/Wirkstoff	Wo zugelassen	Wo in klinischer Prüfung	Anmerkung
Remdesivir	NA	China, USA	
Lopinavir/Ritonavir	In sehr vielen Ländern, einschl. EU	China	Originator Kaletra, auch Generika zugelassen. HIV-Therapie
Interferon-beta	In sehr vielen Ländern, einschl. EU	Saudi-Arabien, China	Wahrscheinlich immunmodulatorisch, nicht direkt antiviral wirkend
Favipiravir	Japan, China, Südkorea	China	In Japan und Südkorea Zulassung als Reservemittel bei Influenza

Zu „named patient use“ (individueller Heilversuch) liegen dem BfArM bisher keine Meldungen vor.

Zu der Frage der für die Versorgung der betroffenen Patienten und Patientinnen unverzichtbaren Arzneimittel verfügt das BfArM nicht über die notwendigen Daten für konkrete Empfehlungen. Dies bedarf aus unserer Sicht einer Einschätzung durch die in der Versorgung von

COVID-19-Patienten tätigen Ärzte in Kliniken und Arztpraxen beziehungsweise durch die entsprechenden medizinischen Fachgesellschaften.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-3219
FAX +49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL leitung@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 02.03.2020

GESCHZ 3.01-2020-54732

Arzneimittel für den therapeutischen Einsatz gegen das neue Coronavirus 2019-nCoV

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 113-42002-05 vom 28.02.20

Berichtersteller/in:

Es gibt eine Reihe von Substanzen, für die erste, zumeist indirekte Hinweise auf eine Aktivität gegen das Coronavirus 2019-nCoV (andere Bezeichnung SARS-CoV-2) aus in vitro Untersuchungen (in Zellkulturen) vorliegen. In diesen wird vor allem deren Aktivität gegen die vor einigen Jahren erstmals aufgetretenen Coronaviren MERS-CoV und SARS-CoV untersucht. Letzteres hat starke Ähnlichkeiten zu dem jetzt neu aufgetretenen Virus. Es gibt auch erste Veröffentlichungen zu entsprechenden Untersuchungen mit dem neuen Virus SARS-CoV-2. Während einige dieser Wirkstoffe bereits im Tiermodell gegen SARS-CoV und MERS-CoV getestet worden sind, liegen noch keine Ergebnisse zu derartigen Testungen gegen Coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2 vor.

In China finden zurzeit eine Reihe klinischer Studien an COVID-19-Patienten mit einer Vielzahl unterschiedlicher Arzneimittel statt, darunter auch solche, die für andere Infektionskrankheiten zugelassen sind (Table 1).

Table 1 | Selected repurposed drugs in clinical development to treat COVID-19

Drug or cocktail	Originator company	Status and mechanisms	Clinical trials (trial posting date)
ASC09/ritonavir, lopinavir/ritonavir, with or without umifenovir	Ascletis, AbbVie, Pharmstandard	ASC09 is an experimental HIV-1 protease inhibitor; ritonavir and lopinavir/ritonavir are approved protease inhibitors for HIV/AIDS; umifenovir is an approved entry inhibitor against influenza	At least three trials (e.g., ChiCTR2000029603, 2/6/20)
ASC09/oseltamivir, ritonavir/oseltamivir,	Ascletis, Gilead, AbbVie		One trial (NCT04261270,

oseltamivir		See above; oseltamivir is a sialidase inhibitor approved for influenza	2/7/20)
Azvodine	Zhengzhou Granlen PharmaTech	Experimental reverse transcriptase inhibitor drug against HIV-1/AIDS	One trial (ChiCTR2000029853, 2/15/20)
Various combinations of baloxavir marboxil/favipiravir and lopinavir/ritonavir	Shionogi, Toyama Chemical	Baloxavir marboxil is a Cap-dependent endonuclease inhibitor and favipiravir is a guanine analog RNA-dependent RNA polymerase inhibitor approved for influenza A and B; see above	Two trials (ChiCTR2000029544, 2/3/20; ChiCTR2000029548, 2/4/20)
Various combinations of darunavir/cobicistat alone or with lopinavir/ritonavir and thymosin α 1	Janssen, Gilead	Darunavir and cobicistat are, respectively, an HIV-1 protease inhibitor and inhibitor of cytochrome P450 (CYP)3A enzyme, approved as a combination against HIV-1/AIDS. Thymosin α 1 is an immune response boosting agent	Two trials (NCT04252274, 2/5/20; ChiCTR2000029541, 2/3/20)
Remdesivir	Gilead	Phosphoramidate prodrug of an adenine analog used for Ebola and Marburg virus outbreaks (similar structure to approved HIV reverse transcriptase inhibitors)	Two trials (NCT04252664, 2/5/20; NCT04257656, 2/6/20)
Chloroquine or hydroxychloroquine	Shanghai Zhongxi Pharmaceutical, Shanghai Ziyuan Pharmaceutical, Wuhan Wuyao Pharmaceutical	Endosomal acidification fusion inhibitor	At least ten trials (e.g., ChiCTR2000029826, 2/2/20; NCT04261517, 2/14/20)
Methylprednisolone	Generic	Synthetic corticosteroid that binds to nuclear receptors to dampen proinflammatory cytokines	One trial (NCT04263402, 2/10/20)
	Biogen, Merck	Interferon alfa-2b is a recombinant cytokine with	Two trials (NCT04254874,

Interferon alfa-2b alone or in combination with lopinavir/ritonavir and ribavirin		antiviral properties; ribavirin is a guanine derivative; as above	2/5/20; ChiCTR2000029308, 1/23/20)
Camrelizumab and thymosin	Incyte, Shanghai Hengrui Pharmaceutical	Camrelizumab is a humanized monoclonal antibody (mAb) targeting PD-1	Two trials (ChiCTR2000029806, 2/14/20; NCT04268537, 2/14/20)
Tocilizumab	Chugai Pharmaceutical, Zhejiang Hisun Pharmaceutical, Jiangsu Qyun Bio-Pharmaceutical	Humanized mAb targeting interleukin-6	One trial (ChiCTR2000029765, 2/13/20)

Last search run on 15 February using <https://clinicaltrials.gov> and <http://www.chictr.org.cn>. Excludes traditional Chinese medicines and blood-derived products, such as serum from recovered patients and stem cells. All trials are being conducted in China.

(Quelle: Guangdi Li und Eric De Clercq. Nature Reviews Drug Discovery, 10 Feb 2020 (<https://www.nature.com/articles/d41573-020-00016-0>))

Eine Liste der WHO, auf der alle potenziellen Therapeutika (einschließlich monoklonaler Antikörper) und die derzeit damit durchgeführten Studien aufgeführt sind, findet sich unter https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Table_of_therapeutics_Appendix_17022020.pdf?ua=1 (aufgerufen am 02.03.2020).

Eine von der WHO einberufene Expertengruppe hat Ende Januar 2020 die antiviralen Wirkstoffe Remdesivir und Lopinavir/Ritonavir (mit oder ohne Interferon beta) im Hinblick auf deren weitere Entwicklung in klinischen Studien priorisiert (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330680/WHO-HEO-RDBlueprint%28nCoV%29-2020.1-eng.pdf?ua=1> [aufgerufen am 02.03.2020]).

Zu Remdesivir laufen derzeit zwei klinische Prüfungen an Patienten mit COVID-19 in China und eine Studie in den USA (Internationales Studienregister: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=remdesivir&cntry=&state=&city=&dist=> Studiennummern NCT04257656, NCT04252664 und NCT04252664 [aufgerufen am 02.03.2020]).

Laut Aussage des WHO Generaldirektors Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus vom 20.02.2020 ist mit ersten Ergebnissen Mitte März 2020 zu rechnen (<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-on-20-february-2020> [aufgerufen am 02.03.2020]).

Zu der Kombination Lopinavir/Ritonavir, die seit vielen Jahren in der HIV-Behandlung eingesetzt wird, laufen momentan in China eine Reihe von klinischen Studien (siehe „Table 1“). Zu Favipiravir sind uns die publizierten Ergebnisse von einer in vitro-Studie bekannt. Demnach waren verhältnismäßig hohe Konzentrationen von Favipiravir erforderlich, um die Virusvermehrung um 50 % zu verringern.

Da Ähnliches bei der Testung von Favipiravir gegen das Ebolavirus gesehen wurde und die tierexperimentellen Daten dann trotzdem vielversprechend waren, kommen die Autoren zu dem

Schluss, dass dieses Nukleosidanalogon in weiteren in vivo-Studien untersucht werden sollte (Wang M et al Cell Research (2020) 0:1–3; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>).

Zu tierexperimentellen Studien mit Favipiravir bei SARS-CoV-2 liegen uns keine Kenntnisse vor. Derzeit laufen zwei klinische Prüfungen mit COVID-19 Patienten in China.

Gegenwärtig lassen sich zu keinem Wirkstoff oder Arzneimittel Aussagen zu dessen Wirksamkeit bei COVID-19 treffen.

Bei den Angaben zur Verkehrsfähigkeit beschränken wir uns auf die von der WHO für die weitere Entwicklung priorisierten antiviralen Arzneimittel sowie auf das hier gesondert nachgefragte Favipiravir.

Arzneimittel/Wirkstoff	Wo zugelassen	Wo in klinischer Prüfung	Anmerkung
Remdesivir	NA	China, USA	
Lopinavir/Ritonavir	In sehr vielen Ländern, einschl. EU	China	Originator Kaletra, auch Generika zugelassen. HIV-Therapie
Interferon-beta	In sehr vielen Ländern, einschl. EU	Saudi-Arabien, China	Wahrscheinlich immunmodulatorisch, nicht direkt antiviral wirkend
Favipiravir	Japan, China, Südkorea	China	In Japan und Südkorea Zulassung als Reservemittel bei Influenza

Zu „named patient use“ (individueller Heilversuch) liegen dem BfArM bisher keine Meldungen vor.

Zu der Frage der für die Versorgung der betroffenen Patienten und Patientinnen unverzichtbaren Arzneimittel verfügt das BfArM nicht über die notwendigen Daten für konkrete Empfehlungen. Dies bedarf aus unserer Sicht einer Einschätzung durch die in der Versorgung von

COVID-19-Patienten tätigen Ärzte in Kliniken und Arztpraxen beziehungsweise durch die entsprechenden medizinischen Fachgesellschaften.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <[REDACTED]@bmg.bund.de>; <117@bmg.bund.de>
11 BMG <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
CC: <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 10 BfArM
<10@bfarm.de>
Gesendet am: 06.11.2020 16:08:52
Betreff: Bericht: "Aviptadil gegen COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 06.11.2020

GESCHZ 10-2020-106047

Aviptadil gegen COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 117 BMG vom 02.11.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aviptadil (RLF-100) ist eine synthetische Formulierung des endogen gebildeten „Vasoaktiven Intestinalen Peptids“ (VIP). Dieses ursprünglich im Darm identifizierte Polypeptid findet sich auch im ZNS und anderen Geweben und bewirkt eine Erschlaffung der glatten Muskulatur einschließlich der Gefäßmuskulatur, so dass es in vielen Stromgebieten - auch an Lungengefäßen - zu einer Gefäßerweiterung (Vasodilatation) kommt. Aviptadil ist im Kombinationsarzneimittel Invicorp® zusammen mit dem nicht-selektiven Alpha-Rezeptorblocker Phentolamin zur intrakavernösen Injektion zur Behandlung der erektilen Dysfunktion in Deutschland zugelassen. Neben der gefäßerweiternden Wirkung wird VIP bzw. Aviptadil auch eine Zytokin-vermittelte entzündungshemmende Wirkung zugeschrieben. Aviptadil inhibiert die Produktion von TNF-alpha und Interleukin-6 und erreicht hohe Konzentrationen im Lungengewebe. Daher wird angenommen, dass es die Freisetzung dieser Entzündungsmarker aus den Lungenepithelzellen unterdrücken kann. Neben der zugelassenen Indikation wurde Aviptadil daher auch in anderen Indikationen wie z. B. Sarkoidose, pulmonaler Hypertonie, ARDS oder Lungenfibrose untersucht.

Im Kontext von COVID-19 sind drei klinische Prüfungen und ein „Early Access Programm“ in der internationalen Datenbank clinicaltrials.gov gelistet, wobei sowohl die inhalative wie auch die intravenöse Anwendung untersucht werden.

Aviptadil (intravenös) wird derzeit in den USA in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie bei COVID-19 Patienten mit Lungenversagen, die sich unter herkömmlicher Therapie nicht bessern, untersucht (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT04311697>).

Daten aus dieser Studie sind bisher nicht publiziert. Nach Auskunft des Sponsors (Neurorx. Inc) wird davon ausgegangen, dass diese Studie im Februar 2021 abgeschlossen sein wird.

Mitte Oktober (2020) wurden seitens des Herstellers (RELIEF THERAPEUTICS Holding AG) Topline Ergebnisse einer offenen prospektiven Studie an 45 Patienten bekannt, von denen 21 Patienten mit kritischem COVID-19 und Atemversagen mit RLF-100 (=Aviptadil) behandelt und mit 24 Kontrollpatienten, die unter denselben Bedingungen die Standardtherapie erhielten, verglichen wurden. Alle Patienten hatten schwere Komorbiditäten, aufgrund derer sie aus der laufenden, randomisierten, kontrollierten Phase-2b/3-Studie zur Feststellung der Sicherheit und Wirksamkeit von RLF-100 ausgeschlossen wurden, und der Zustand dieser Patienten hatte sich trotz der Behandlung mit zugelassenen COVID-19-Therapien verschlechtert.

Insgesamt überlebten demnach 81% der mit RLF-100 behandelten Patienten länger als 60 Tage im Vergleich zu 17 % der Kontrollpatienten. Patienten, die mit RLF-100 behandelt wurden, zeigten eine 9-fach erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit und Erholung nach Atemversagen mit hoher statistischer Signifikanz (<https://www.dgap.de/dgap/News/corporate/neurorx-und-relief-veroeffentlichen-toplinewirksamkeitsdaten-von-patienten-die-usdahaertefallprogramm-expanded-access-protocol-zur-behandlung-von-covid-bedingtem-akutem-lungenversagen-mit-rlftm-aviptadil-behandelt-wurden/?newsID=1403225>) abgerufen am 04.11.2020). Diese Daten klingen zunächst sehr vielversprechend. Zu diesen Ergebnissen ist allerdings kritisch anzumerken, dass die Zuteilung zur RLF-100, beziehungsweise Kontrollgruppe in dieser Untersuchung offenbar nicht randomisiert erfolgte, d. h. eine Ungleichverteilung der den Krankheitsverlauf beeinflussenden Faktoren nicht ausgeschlossen werden kann. Es könnte also z. B. sein, dass die Patienten mit schlechterer Prognose im Kontrollarm waren und sich der Überlebensunterschied nicht oder nicht nur durch den Effekt der RLF-100 Anwendung ergibt. Eine Publikation der Studienergebnisse, die eine genaue Sichtung und Überprüfung dieser Daten erlauben würde, liegt bisher nicht vor.

Eine orientierende Pubmed-Literaturrecherche ergibt keine Publikationen zu präklinischen oder klinischen Untersuchungen mit RLF-100 (Aviptadil) gegen SARS-CoV2 bzw. COVID-19.

Von der US-FDA erhielt Mondo Biotech im Jahr 2001 für Aviptadil den Orphan-Drug-Status zur Behandlung des akuten Atemnotsyndroms und 2005 für die Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie. Von der Europäischen Arzneimittelagentur erhielt Mondo für Aviptadil in 2006 die Orphan Drug Designation für die Behandlung von akuten Lungenverletzungen („acute lung injury“) und 2007 für die Behandlung der Sarkoidose (Anm.: Mondo verkaufte später die Rechte für Aviptadil an Neurorx.Inc/Relief).

Im Sommer dieses Jahres wurde seitens der US-FDA für Aviptadil bei COVID-19 ein Fast-track-Status, d. h. die Gewährung eines beschleunigten Zulassungsverfahrens erteilt.

Nach Mitteilung des Herstellers vom 23. September 2020 habe dieser in den USA einen Antrag auf sogenannte *Emergency Use Authorization* (EUA) für die COVID-19-Patienten gestellt, die intensivmedizinisch mit zugelassenen Behandlungsoptionen nicht ausreichend behandelt werden können. Der EUA-Antrag basiere auf einer Fall-Kontroll-Studie mit 51 Patienten, von denen 21 mit Aviptadil (RLF-100) behandelt wurden (siehe auch Beschreibung oben). Eine Publikation, die einem Peer-Review-Verfahren unterzogen worden sei, wurde vom Hersteller angekündigt, liegt aber noch nicht vor.

Im Mai 2020 hat die Fa. AdVita Lifescience GmbH Kontakt zum BfArM über das Innovationsbüro zu Fragen einer möglichen klinischen Prüfung mit inhalativ verabreichten Aviptadil (hier unter dem Code AL-16 angegeben) aufgenommen, in der das Konzept der klinischen Prüfung vage diskutiert wurde. Eine Einreichung eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung im Kontext von COVID-19 erfolgte beim BfArM bisher nicht. Auf europäischer Ebene hatte das pharmazeutische Unternehmen im Oktober 2017 einen Antrag auf „Protocol Assistance“ in der Indikation pulmonale Sarkoidose gestellt, den Antrag später dann aber zurückgezogen (Aviptadil (Aviptadil acetate); Relief Therapeutics SA (EMA/H/SA/638/2/0000/PA/II) (EU/3/07/473). Vasoactive intestinal polypeptide for treatment of pulmonary sarcoidosis. Protocol Assistance is sought on clinical development programme (safety/efficacy) and Significant Benefit issues.) Zu Covid-19 wurde bei der Scientific Advice Working Party (SAWP) zu dieser Substanz bisher kein Antrag auf Beratung gestellt. Es ist nicht bekannt, dass für diesen Wirkstoff ein Antrag auf Zulassung bei der EMA vorliegt.

Zusammenfassend liegen derzeit noch keine Publikationen vor, die ein Peer-Review-Verfahren durchlaufen haben und aus denen ein klinisch relevanter Effekt von Aviptadil bei COVID-19 abgeleitet werden kann.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 06.11.2020

GESCHZ 10-2020-106047

Aviptadil gegen COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 117 BMG vom 02.11.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Aviptadil (RLF-100) ist eine synthetische Formulierung des endogen gebildeten „Vasoaktiven Intestinalen Peptids“ (VIP). Dieses ursprünglich im Darm identifizierte Polypeptid findet sich auch im ZNS und anderen Geweben und bewirkt eine Erschlaffung der glatten Muskulatur einschließlich der Gefäßmuskulatur, so dass es in vielen Stromgebieten - auch an Lungengefäßen - zu einer Gefäßerweiterung (Vasodilatation) kommt. Aviptadil ist im Kombinationsarzneimittel Invicorp® zusammen mit dem nicht-selektiven Alpha-Rezeptorblocker Phentolamin zur intrakavernösen Injektion zur Behandlung der erektilen Dysfunktion in Deutschland zugelassen. Neben der gefäßerweiternden Wirkung wird VIP bzw. Aviptadil auch eine Zytokin-vermittelte entzündungshemmende Wirkung zugeschrieben. Aviptadil inhibiert die Produktion von TNF-alpha und Interleukin-6 und erreicht hohe Konzentrationen im Lungengewebe. Daher wird angenommen, dass es die Freisetzung dieser Entzündungsmarker aus den Lungenepithelzellen unterdrücken kann. Neben der zugelassenen Indikation wurde Aviptadil daher auch in anderen Indikationen wie z. B. Sarkoidose, pulmonaler Hypertonie, ARDS oder Lungenfibrose untersucht.

Im Kontext von COVID-19 sind drei klinische Prüfungen und ein „Early Access Programm“ in der internationalen Datenbank clinicaltrials.gov gelistet, wobei sowohl die inhalative wie auch die intravenöse Anwendung untersucht werden.

Aviptadil (intravenös) wird derzeit in den USA in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie bei COVID-19 Patienten mit Lungenversagen, die sich unter herkömmlicher Therapie nicht bessern, untersucht (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT04311697>).

Daten aus dieser Studie sind bisher nicht publiziert. Nach Auskunft des Sponsors (Neurorx. Inc) wird davon ausgegangen, dass diese Studie im Februar 2021 abgeschlossen sein wird.

Mitte Oktober (2020) wurden seitens des Herstellers (RELIEF THERAPEUTICS Holding AG) Topline Ergebnisse einer offenen prospektiven Studie an 45 Patienten bekannt, von denen 21 Patienten mit kritischem COVID-19 und Atemversagen mit RLF-100 (=Aviptadil) behandelt und mit 24 Kontrollpatienten, die unter denselben Bedingungen die Standardtherapie erhielten, verglichen wurden. Alle Patienten hatten schwere Komorbiditäten, aufgrund derer sie aus der laufenden, randomisierten, kontrollierten Phase-2b/3-Studie zur Feststellung der Sicherheit und Wirksamkeit von RLF-100 ausgeschlossen wurden, und der Zustand dieser Patienten hatte sich trotz der Behandlung mit zugelassenen COVID-19-Therapien verschlechtert.

Insgesamt überlebten demnach 81% der mit RLF-100 behandelten Patienten länger als 60 Tage im Vergleich zu 17 % der Kontrollpatienten. Patienten, die mit RLF-100 behandelt wurden, zeigten eine 9-fach erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit und Erholung nach Atemversagen mit hoher statistischer Signifikanz (<https://www.dgap.de/dgap/News/corporate/neurorx-und-relief-veroeffentlichen-toplinewirksamkeitsdaten-von-patienten-die-usdahaertefallprogramm-expanded-access-protocol-zur-behandlung-von-covid-bedingtem-akutem-lungenversagen-mit-rlftm-aviptadil-behandelt-wurden/?newsID=1403225>) abgerufen am 04.11.2020). Diese Daten klingen zunächst sehr vielversprechend. Zu diesen Ergebnissen ist allerdings kritisch anzumerken, dass die Zuteilung zur RLF-100, beziehungsweise Kontrollgruppe in dieser Untersuchung offenbar nicht randomisiert erfolgte, d. h. eine Ungleichverteilung der den Krankheitsverlauf beeinflussenden Faktoren nicht ausgeschlossen werden kann. Es könnte also z. B. sein, dass die Patienten mit schlechterer Prognose im Kontrollarm waren und sich der Überlebensunterschied nicht oder nicht nur durch den Effekt der RLF-100 Anwendung ergibt. Eine Publikation der Studienergebnisse, die eine genaue Sichtung und Überprüfung dieser Daten erlauben würde, liegt bisher nicht vor.

Eine orientierende Pubmed-Literaturrecherche ergibt keine Publikationen zu präklinischen oder klinischen Untersuchungen mit RLF-100 (Aviptadil) gegen SARS-CoV2 bzw. COVID-19.

Von der US-FDA erhielt Mondo Biotech im Jahr 2001 für Aviptadil den Orphan-Drug-Status zur Behandlung des akuten Atemnotsyndroms und 2005 für die Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie. Von der Europäischen Arzneimittelagentur erhielt Mondo für Aviptadil in 2006 die Orphan Drug Designation für die Behandlung von akuten Lungenverletzungen („acute lung injury“) und 2007 für die Behandlung der Sarkoidose (Anm.: Mondo verkaufte später die Rechte für Aviptadil an Neurorx.Inc/Relief).

Im Sommer dieses Jahres wurde seitens der US-FDA für Aviptadil bei COVID-19 ein Fast-track-Status, d. h. die Gewährung eines beschleunigten Zulassungsverfahrens erteilt.

Nach Mitteilung des Herstellers vom 23. September 2020 habe dieser in den USA einen Antrag auf sogenannte *Emergency Use Authorization* (EUA) für die COVID-19-Patienten gestellt, die intensivmedizinisch mit zugelassenen Behandlungsoptionen nicht ausreichend behandelt werden können. Der EUA-Antrag basiere auf einer Fall-Kontroll-Studie mit 51 Patienten, von denen 21 mit Aviptadil (RLF-100) behandelt wurden (siehe auch Beschreibung oben). Eine Publikation, die einem Peer-Review-Verfahren unterzogen worden sei, wurde vom Hersteller angekündigt, liegt aber noch nicht vor.

Im Mai 2020 hat die Fa. AdVita Lifescience GmbH Kontakt zum BfArM über das Innovationsbüro zu Fragen einer möglichen klinischen Prüfung mit inhalativ verabreichten Aviptadil (hier unter dem Code AL-16 angegeben) aufgenommen, in der das Konzept der klinischen Prüfung vage diskutiert wurde. Eine Einreichung eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung im Kontext von COVID-19 erfolgte beim BfArM bisher nicht. Auf europäischer Ebene hatte das pharmazeutische Unternehmen im Oktober 2017 einen Antrag auf „Protocol Assistance“ in der Indikation pulmonale Sarkoidose gestellt, den Antrag später dann aber zurückgezogen (Aviptadil (Aviptadil acetate); Relief Therapeutics SA (EMA/H/SA/638/2/0000/PA/II) (EU/3/07/473). Vasoactive intestinal polypeptide for treatment of pulmonary sarcoidosis. Protocol Assistance is sought on clinical development programme (safety/efficacy) and Significant Benefit issues.) Zu Covid-19 wurde bei der Scientific Advice Working Party (SAWP) zu dieser Substanz bisher kein Antrag auf Beratung gestellt. Es ist nicht bekannt, dass für diesen Wirkstoff ein Antrag auf Zulassung bei der EMA vorliegt.

Zusammenfassend liegen derzeit noch keine Publikationen vor, die ein Peer-Review-Verfahren durchlaufen haben und aus denen ein klinisch relevanter Effekt von Aviptadil bei COVID-19 abgeleitet werden kann.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
CC: <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 14.01.2021 14:34:23
Betreff: Bericht: "Baricitinib EUA mit Remdesivir"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 14.01.2021

GESCHZ 10-2021-119868

Baricitinib EUA mit Remdesivir

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 11.01.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Baricitinib (Olumiant®) ist ein JAK-1/2-Kinase-Inhibitor, der in Europa zentral für die Behandlung von rheumatoider Arthritis und atopischer Dermatitis zugelassen ist. Während eines Treffens der COVID-19 EMA Pandemic Task Force (ETF) am 27.11.2020 präsentierte der Rapporteur (NL) für dieses Arzneimittel die Ergebnisse eines Treffens mit dem Hersteller Eli Lilly Nederlands B.V. und der EMA in Vorbereitung einer Einreichung eines Antrags auf Indikationserweiterung (sog. Presubmission Meeting). Eine der beiden Phase-3-Studien zum Einsatz von Baricitinib bei COVID-19, die vom US-amerikanischen NIH gesponserte ACTT-2-Studie, in der Baricitinib in Kombination mit Remdesivir gegen Remdesivir allein untersucht wurde, war nach Präsentation der vorliegenden Ergebnisse nur marginal erfolgreich. Die mediane Erholungszeit war im Baricitinib+Remdesivir-Arm um einen Tag im Vergleich zum Remdesivir-Arm verkürzt, eine klinische Verbesserung an Tag 15 und ein (statistisch nicht signifikanter) Trend zu einer reduzierten Mortalität im Baricitinib-Arm wurden berichtet (*siehe hierzu auch unsere Berichte vom 20.11.2020 und 26.11.2020*). Eine weitere vom Hersteller gesponserte Phase-3-Studie (KHAA-Studie) mit mehr als 1.000 COVID-19 Patienten zum Vergleich von Baricitinib gegen Standardtherapie (SOC) ist noch nicht abgeschlossen. Die Ergebnisse werden für Ende des ersten Quartals 2021 erwartet.

Eli Lilly hatte vorgeschlagen, den Antrag auf Indikationserweiterung zunächst nur mit den bisher vorhandenen Daten der ACTT-2-Studie einzureichen und die Top-Line Ergebnisse der KHAA-Studie zu einem späteren Zeitpunkt während der noch laufenden Antragsbewertung nachzureichen.

Die ETF stimmte mit den Rapporteurs überein, dass einem solchen Antrag zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund des geringen Effekts, der bisher auch nur in einer Studie gezeigt wurde, nicht zugestimmt werden könne. Weiterhin wurden auch Bedenken hinsichtlich des nur begrenzten Einsatzes von Steroiden in den Studienarmen geäußert, da Steroide mittlerweile zur Standardbehandlung für diese Patientenpopulation gehören und deren Anwendung die Ergebnisse maßgeblich beeinflussen könnten.

Es wurde vorgeschlagen, dass eine weitere Diskussion mit der ETF nach Auswertung des finalen klinischen Studienberichts der ACTT-2-Studie stattfinden sollte. Eine formelle Einreichung des Antrages auf Indikationserweiterung sollte erst dann erfolgen, wenn auch Top-Line-Ergebnisse aus der KHAA-Studie vorliegen.

Demnach scheint es keine Bewertung der Daten seitens der EMA vor Ende des ersten Quartals 2021 zu geben, wobei derzeit auch noch unklar ist, wann der finale klinische Studienbericht der ACTT-2 Studie bei der EMA vorliegen wird.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 14.01.2021

GESCHZ 10-2021-119868

Baricitinib EUA mit Remdesivir

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 11.01.21

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Baricitinib (Olumiant®) ist ein JAK-1/2-Kinase-Inhibitor, der in Europa zentral für die Behandlung von rheumatoider Arthritis und atopischer Dermatitis zugelassen ist. Während eines Treffen der COVID-19 EMA Pandemic Task Force (ETF) am 27.11.2020 präsentierte der Rapporteur (NL) für dieses Arzneimittel die Ergebnisse eines Treffens mit dem Hersteller Eli Lilly Nederlands B.V. und der EMA in Vorbereitung einer Einreichung eines Antrags auf Indikationserweiterung (sog. Presubmission Meeting). Eine der beiden Phase-3-Studien zum Einsatz von Baricitinib bei COVID-19, die vom US-amerikanischen NIH gesponserte ACTT-2-Studie, in der Baricitinib in Kombination mit Remdesivir gegen Remdesivir allein untersucht wurde, war nach Präsentation der vorliegenden Ergebnisse nur marginal erfolgreich. Die mediane Erholungszeit war im Baricitinib+Remdesivir-Arm um einen Tag im Vergleich zum Remdesivir-Arm verkürzt, eine klinische Verbesserung an Tag 15 und ein (statistisch nicht signifikanter) Trend zu einer reduzierten Mortalität im Baricitinib-Arm wurden berichtet (siehe hierzu auch unsere Berichte vom 20.11.2020 und 26.11.2020). Eine weitere vom Hersteller gesponserte Phase-3-Studie (KHAA-Studie) mit mehr als 1.000 COVID-19 Patienten zum Vergleich von Baricitinib gegen Standardtherapie (SOC) ist noch nicht abgeschlossen. Die Ergebnisse werden für Ende des ersten Quartals 2021 erwartet.

Eli Lilly hatte vorgeschlagen, den Antrag auf Indikationserweiterung zunächst nur mit den bisher vorhandenen Daten der ACTT-2-Studie einzureichen und die Top-Line Ergebnisse der KHAA-Studie zu einem späteren Zeitpunkt während der noch laufenden Antragsbewertung nachzureichen.

Die ETF stimmte mit den Rapporteurs überein, dass einem solchen Antrag zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund des geringen Effekts, der bisher auch nur in einer Studie gezeigt wurde, nicht zugestimmt werden könne. Weiterhin wurden auch Bedenken hinsichtlich des nur begrenzten Einsatzes von Steroiden in den Studienarmen geäußert, da Steroide mittlerweile zur Standardbehandlung für diese Patientenpopulation gehören und deren Anwendung die Ergebnisse maßgeblich beeinflussen könnten.

Es wurde vorgeschlagen, dass eine weitere Diskussion mit der ETF nach Auswertung des finalen klinischen Studienberichts der ACTT-2-Studie stattfinden sollte. Eine formelle Einreichung des Antrages auf Indikationserweiterung sollte erst dann erfolgen, wenn auch Top-Line-Ergebnisse aus der KHAA-Studie vorliegen.

Demnach scheint es keine Bewertung der Daten seitens der EMA vor Ende des ersten Quartals 2021 zu geben, wobei derzeit auch noch unklar ist, wann der finale klinische Studienbericht der ACTT-2 Studie bei der EMA vorliegen wird.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>;
'117@bmg.bund.de' <117@bmg.bund.de>
CC: '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 6 BfArM <6@bfarm.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 16.03.2020 15:56:13
Betreff: Bericht: "Beschaffung Arzneimittel gegen SARS CoV 19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesministerium für Gesundheit

11 BMG
53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 16.03.2020

GESCHZ 6-2020-58126

Beschaffung Arzneimittel gegen SARS CoV 19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42005-05 BMG vom 16.03.2020

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf o. g. Erlass berichten wir wie folgt:

Zur Frage bezüglich des Arzneimittels Kaletra® sowie chloroquinhaltiger und remdesivir-haltiger Arzneimittel, ob ein frühzeitiger Therapiebeginn nach derzeitigem Kenntnissstand sinnvoll ist, teilen wir mit, dass es für COVID-19 bisher keine Erkenntnisse zur frühzeitigen Anwendung der genannten Arzneimittel gibt.

Aus Untersuchungen zu Therapeutika für andere akute Viruserkrankungen, wie beispielsweise Influenza, weiß man, dass die antivirale Therapie umso erfolgreicher ist, je frühzeitiger sie im Verlauf der Erkrankung angewendet wird. Auch bei anderen respiratorischen Viruserkrankungen, z. B. durch das Respiratorische Syncytial-Virus (RSV) wird davon ausgegangen, dass das Ansprechen sich entsprechend unterscheidet. Von daher kann auch bei COVID-19 angenommen werden, dass antiviral wirkende Arzneimittel besser wirken, wenn sie möglichst frühzeitig angewendet werden. Pathomechanistisch ist dies auch plausibel: Geht man davon aus, dass die Virusvermehrung im menschlichen Körper zu Beginn der Erkrankung weniger ausgeprägt ist als im weiteren Verlauf, ist das für einen Therapieerfolg notwendige Ausmaß der Reduktion der Virusvermehrung durch die Antiviralia leichter zu erreichen.

In diesem Zusammenhang weisen wir auch darauf hin, dass eine Anwendung vor dem Auftreten klinischer Symptome und ggf. sogar vor diagnostischer Bestätigung der Coronavirus-Infektion, z.B. im Sinne einer Postexpositionsprophylaxe aus unserer Sicht einen erfolgversprechenden Ansatz darstellt. Entsprechende Studien für Neuraminidasehemmer bei Influenza haben gezeigt, dass die protektive Wirksamkeit bei 60-70 % liegt, während die therapeutische Wirksamkeit mit einer mittleren Verkürzung der Symptombdauer - selbst bei Anwendung innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn - bei nur etwa 1 Tag im Vergleich zu Placebo liegt (von etwa 5,5 auf 4,5 Tage). Die Verfügbarkeit dieser Arzneimittel in ausreichenden Mengen dürfte hier der limitierende Faktor sein.

*Zur Frage einer Therapieempfehlung für camostathaltige Arzneimittel und unter welchen Voraussetzungen eine Anwendung dieser Arzneimittel angeraten ist, teilen wir mit, dass bisher keine Hinweise auf eine klinische Wirksamkeit bei COVID-19 vorliegen. Auch sind weiterhin keine klinischen Prüfungen in der internationalen Datenbank *clinicaltrials.gov* verzeichnet. Erste abschätzende Berechnungen des BfArM auf Basis der spärlich verfügbaren Informationen zu Camostat haben ergeben, dass mit der zugelassenen Dosierung von 3 x 200 mg Camostat oral die vermutlich erforderlichen antiviralen Konzentrationen im Plasma nicht erreicht werden können (ca. Faktor 10 unterhalb der EC50 aus der Publikation von Hoffmann M et al., Cell 2020, 181: 1–10). Ob die notwendigen Konzentrationen im vermutlich relevanteren Lungengewebe erreicht werden können, ist derzeit somit unklar.*

Die Menge der zu beschaffenden Arzneimittel hängt von der erwarteten Patientenzahl ab, die einer entsprechenden medikamentösen Therapie bedürfen. Hierzu liegen dem BfArM keine Schätzungen vor, so dass wir nur den Bedarf pro Patient berichten können. Die nachfolgenden Bedarfsschätzungen pro Patient basieren auf den Therapieempfehlungen des chinesischen Behandlungsmanuals (Trial Version 7) vom 3. März 2020. Der diesem Zusammenhang erbetene Vorschlag, in welcher Menge eine weitere Bevorratung des Arzneimittels Kaletra® sowie chloroquinhaltiger Arzneimittel und als Neubeschaffung camostathaltiger Arzneimittel angezeigt ist, teilen wir mit, dass wir auf der Basis der marginalen Daten zu Camostat und unserer Pharmakokinetikabschätzung derzeit keinen Vorschlag zur Bevorratung von Camostat abgeben können. Geht man in Analogie zu Kaletra® von einer maximal 10 tägigen Therapiedauer (s.u.) und der zugelassenen Dosierung für Erwachsene aus, wären pro Patient 60 Tabletten Camostat à 100 mg erforderlich.

Für Kaletra® wären ausgehend von den Dosierempfehlungen des chinesischen Therapiemanuals pro Patient (2 Tabl. à 200mg/50mg 2 x tgl. über maximal 10 Tage) 40 Filmtabletten erforderlich. Für Chloroquinphosphat wurden die Therapieempfehlungen im o. g. chinesischen Therapiemanual im Übergang von der Version 6 auf die Version 7 von ursprünglich 10 auf eine

7-tägige Behandlungsdauer für Erwachsene über 50 kg reduziert, so dass unter dieser Annahme (2x500mg/d über maximal 7 Tage) pro Patient 14 Tabletten á 500 mg erforderlich wären.

Darüber hinaus bitte ich Sie um einen Überblick zu den bereits angemeldeten bzw. geplanten klinischen Studien hinsichtlich antiviraler Therapie gegen SARS-CoV-2 in Deutschland.

Derzeit sind zwei klinische Prüfungen der Phase III vom Sponsor Gilead mit Remdesivir bei moderat bzw. schwer erkrankten Patienten vom BfArM genehmigt worden (siehe vorhergehende Berichte). Die WHO erstellt derzeit ein Masterprotokoll, das kurz vor Fertigstellung sein soll und 4- bis 5-armig verschiedene Therapiekonzepte (Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir + Interferon beta gegen Standard of Care (SOC) und ev. Chloroquin) vergleichen soll. Dieses Protokoll ist möglicherweise ähnlich zum französischen INSERM-Protokoll, welches 4-armig Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir + Interferon beta gegen SOC untersucht und derzeit in Frankreich im Autorisierungsprozess ist. Das Protokoll des US-amerikanischen NIAID (NIH) soll in einer ersten Stufe Remdesivir+SOC verblindet gegen Placebo+SOC vergleichen und dann adaptiv weitere Therapeutika gegen die jeweils beste Therapie vergleichend hinzunehmen. In einem heutigen Telefonat hat uns der Leiter der klinischen Prüfung mitgeteilt, dass die Einreichung für morgen geplant sei, und neben der Univ. Köln noch die Universitäten Frankfurt und Bonn als Prüfzentren agieren werden.

Insgesamt zeichnet sich derzeit ein „Wildwuchs“ an Protokollen in den einzelnen Ländern ab. Über den CHMP/ORGAM/SAGs wurde an die Mitgliedstaaten kommuniziert, dass gemeinsame, ausreichend große Studien in der EU befördert werden sollen, anstelle vieler kleiner und letztlich vielleicht wenig aussagekräftiger Studien.

Zur Frage möglicher Zulassungsverfahren von Remdesivir ist anzumerken, dass Remdesivir als antiviral wirksame Substanz, gemäß Anlage zur Verordnung (EU) 726/2004 im zentralen Zulassungsverfahren zugelassen werden muss. Nationale Zulassungen in der EU sind damit nicht möglich. Wir gehen davon aus, dass die EMA ein entsprechend beschleunigtes Zulassungsverfahren einrichten wird. Ob die EMA auch ohne die abschliessenden Ergebnisse der beiden Phase III-Studien, die derzeit mit 400 bzw. 600 Patienten durchgeführt werden, eine Zulassung erwägen würde, dürfte von ersten Daten chinesischer Studien und deren Effektstärken sowie klinischen Eindrücken bei europäischen Patienten abhängen. BfArM hat der EMA-Leitung jedenfalls die Übernahme der Rapporteurschaft für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren von Remdesivir angeboten.

BfArM könnte ggf. auch auf der Basis von Phase II-Daten die Anzeige eines Arzneimittelhärtefallprogramms gemäß der Arzneimittelhärtefallverordnung (AMHV) bereits vor der eigentlichen Zulassung beschleunigt (innerhalb weniger Tage) bewerten. Dies würde aber voraussetzen, dass nach § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG der pharmazeutische Hersteller das Arzneimittel in Deutschland kostenfrei abgeben müsste. Gilead Deutschland hatte in einem Telefonat mit

dem BfArM bereits angedeutet, diesen Weg, der im Übrigen rein national wäre, nicht beschreiten zu wollen.

Über die Zulassungsüberlegungen seitens der FDA liegen uns weder direkt noch über die EMA bisher Informationen vor, sobald wir dort weitere Informationen haben, werden wir umgehend berichten.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesministerium für Gesundheit

11 BMG
53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 16.03.2020
GESCHZ 6-2020-58126

Beschaffung Arzneimittel gegen SARS CoV 19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42005-05 BMG vom 16.03.2020

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf o. g. Erlass berichten wir wie folgt:

Zur Frage bezüglich des Arzneimittels Kaletra® sowie chloroquinhaltiger und remdesivir-haltiger Arzneimittel, ob ein frühzeitiger Therapiebeginn nach derzeitigem Kenntnissstand sinnvoll ist, teilen wir mit, dass es für COVID-19 bisher keine Erkenntnisse zur frühzeitigen Anwendung der genannten Arzneimittel gibt.

Aus Untersuchungen zu Therapeutika für andere akute Viruserkrankungen, wie beispielsweise Influenza, weiß man, dass die antivirale Therapie umso erfolgreicher ist, je frühzeitiger sie im Verlauf der Erkrankung angewendet wird. Auch bei anderen respiratorischen Viruserkrankungen, z. B. durch das Respiratorische Syncytial-Virus (RSV) wird davon ausgegangen, dass das Ansprechen sich entsprechend unterscheidet. Von daher kann auch bei COVID-19 angenommen werden, dass antiviral wirkende Arzneimittel besser wirken, wenn sie möglichst frühzeitig angewendet werden. Pathomechanistisch ist dies auch plausibel: Geht man davon aus, dass die Virusvermehrung im menschlichen Körper zu Beginn der Erkrankung weniger ausgeprägt ist als im weiteren Verlauf, ist das für einen Therapieerfolg notwendige Ausmaß der Reduktion der Virusvermehrung durch die Antiviralia leichter zu erreichen.

In diesem Zusammenhang weisen wir auch darauf hin, dass eine Anwendung vor dem Auftreten klinischer Symptome und ggf. sogar vor diagnostischer Bestätigung der Coronavirus-Infektion, z.B. im Sinne einer Postexpositionsprophylaxe aus unserer Sicht einen erfolgversprechenden Ansatz darstellt. Entsprechende Studien für Neuraminidasehemmer bei Influenza haben gezeigt, dass die protektive Wirksamkeit bei 60-70 % liegt, während die therapeutische Wirksamkeit mit einer mittleren Verkürzung der Symptombdauer - selbst bei Anwendung innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn - bei nur etwa 1 Tag im Vergleich zu Placebo liegt (von etwa 5,5 auf 4,5 Tage). Die Verfügbarkeit dieser Arzneimittel in ausreichenden Mengen dürfte hier der limitierende Faktor sein.

*Zur Frage einer Therapieempfehlung für camostathaltige Arzneimittel und unter welchen Voraussetzungen eine Anwendung dieser Arzneimittel angeraten ist, teilen wir mit, dass bisher keine Hinweise auf eine klinische Wirksamkeit bei COVID-19 vorliegen. Auch sind weiterhin keine klinischen Prüfungen in der internationalen Datenbank *clinicaltrials.gov* verzeichnet. Erste abschätzende Berechnungen des BfArM auf Basis der spärlich verfügbaren Informationen zu Camostat haben ergeben, dass mit der zugelassenen Dosierung von 3 x 200 mg Camostat oral die vermutlich erforderlichen antiviralen Konzentrationen im Plasma nicht erreicht werden können (ca. Faktor 10 unterhalb der EC50 aus der Publikation von Hoffmann M et al., Cell 2020, 181: 1–10). Ob die notwendigen Konzentrationen im vermutlich relevanteren Lungengewebe erreicht werden können, ist derzeit somit unklar.*

Die Menge der zu beschaffenden Arzneimittel hängt von der erwarteten Patientenzahl ab, die einer entsprechenden medikamentösen Therapie bedürfen. Hierzu liegen dem BfArM keine Schätzungen vor, so dass wir nur den Bedarf pro Patient berichten können. Die nachfolgenden Bedarfsschätzungen pro Patient basieren auf den Therapieempfehlungen des chinesischen Behandlungsmanuals (Trial Version 7) vom 3. März 2020. Der diesem Zusammenhang erbetene Vorschlag, in welcher Menge eine weitere Bevorratung des Arzneimittels Kaletra® sowie chloroquinhaltiger Arzneimittel und als Neubeschaffung camostathaltiger Arzneimittel angezeigt ist, teilen wir mit, dass wir auf der Basis der marginalen Daten zu Camostat und unserer Pharmakokinetikabschätzung derzeit keinen Vorschlag zur Bevorratung von Camostat abgeben können. Geht man in Analogie zu Kaletra® von einer maximal 10 tägigen Therapiedauer (s.u.) und der zugelassenen Dosierung für Erwachsene aus, wären pro Patient 60 Tabletten Camostat à 100 mg erforderlich.

Für Kaletra® wären ausgehend von den Dosierempfehlungen des chinesischen Therapiemanuals pro Patient (2 Tabl. à 200mg/50mg 2 x tgl. über maximal 10 Tage) 40 Filmtabletten erforderlich. Für Chloroquinphosphat wurden die Therapieempfehlungen im o. g. chinesischen Therapiemanual im Übergang von der Version 6 auf die Version 7 von ursprünglich 10 auf eine

7-tägige Behandlungsdauer für Erwachsene über 50 kg reduziert, so dass unter dieser Annahme (2x500mg/d über maximal 7 Tage) pro Patient 14 Tabletten á 500 mg erforderlich wären.

Darüber hinaus bitte ich Sie um einen Überblick zu den bereits angemeldeten bzw. geplanten klinischen Studien hinsichtlich antiviraler Therapie gegen SARS-CoV-2 in Deutschland.

Derzeit sind zwei klinische Prüfungen der Phase III vom Sponsor Gilead mit Remdesivir bei moderat bzw. schwer erkrankten Patienten vom BfArM genehmigt worden (siehe vorhergehende Berichte). Die WHO erstellt derzeit ein Masterprotokoll, das kurz vor Fertigstellung sein soll und 4- bis 5-armig verschiedene Therapiekonzepte (Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir + Interferon beta gegen Standard of Care (SOC) und ev. Chloroquin) vergleichen soll. Dieses Protokoll ist möglicherweise ähnlich zum französischen INSERM-Protokoll, welches 4-armig Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir + Interferon beta gegen SOC untersucht und derzeit in Frankreich im Autorisierungsprozess ist. Das Protokoll des US-amerikanischen NIAID (NIH) soll in einer ersten Stufe Remdesivir+SOC verblindet gegen Placebo+SOC vergleichen und dann adaptiv weitere Therapeutika gegen die jeweils beste Therapie vergleichend hinzunehmen. In einem heutigen Telefonat hat uns der Leiter der klinischen Prüfung mitgeteilt, dass die Einreichung für morgen geplant sei, und neben der Univ. Köln noch die Universitäten Frankfurt und Bonn als Prüfzentren agieren werden.

Insgesamt zeichnet sich derzeit ein „Wildwuchs“ an Protokollen in den einzelnen Ländern ab. Über den CHMP/ORGAM/SAGs wurde an die Mitgliedstaaten kommuniziert, dass gemeinsame, ausreichend große Studien in der EU befördert werden sollen, anstelle vieler kleiner und letztlich vielleicht wenig aussagekräftiger Studien.

Zur Frage möglicher Zulassungsverfahren von Remdesivir ist anzumerken, dass Remdesivir als antiviral wirksame Substanz, gemäß Anlage zur Verordnung (EU) 726/2004 im zentralen Zulassungsverfahren zugelassen werden muss. Nationale Zulassungen in der EU sind damit nicht möglich. Wir gehen davon aus, dass die EMA ein entsprechend beschleunigtes Zulassungsverfahren einrichten wird. Ob die EMA auch ohne die abschliessenden Ergebnisse der beiden Phase III-Studien, die derzeit mit 400 bzw. 600 Patienten durchgeführt werden, eine Zulassung erwägen würde, dürfte von ersten Daten chinesischer Studien und deren Effektstärken sowie klinischen Eindrücken bei europäischen Patienten abhängen. BfArM hat der EMA-Leitung jedenfalls die Übernahme der Rapporteurschaft für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren von Remdesivir angeboten.

BfArM könnte ggf. auch auf der Basis von Phase II-Daten die Anzeige eines Arzneimittelhärtefallprogramms gemäß der Arzneimittelhärtefallverordnung (AMHV) bereits vor der eigentlichen Zulassung beschleunigt (innerhalb weniger Tage) bewerten. Dies würde aber voraussetzen, dass nach § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG der pharmazeutische Hersteller das Arzneimittel in Deutschland kostenfrei abgeben müsste. Gilead Deutschland hatte in einem Telefonat mit

dem BfArM bereits angedeutet, diesen Weg, der im Übrigen rein national wäre, nicht beschreiten zu wollen.

Über die Zulassungsüberlegungen seitens der FDA liegen uns weder direkt noch über die EMA bisher Informationen vor, sobald wir dort weitere Informationen haben, werden wir umgehend berichten.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>; <covid-19-vaccines@bmg.de>
<1@bmg.bund.de>; <11@bmg.bund.de>; 3 BfArM
CC: <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 27.10.2022 12:02:35
Betreff: Bericht: "Bewertung Abgabe von Lagevrio (Folgerlass zu 2022-51025)"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

11 BMG
53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 27.10.2022

GESCHZ 3.01-2022-51967

Bewertung Abgabe von Lagevrio

(mit Bezug auf Initiativbericht vom 19.10.22 "Lagevrio - Ergebnisse PANORAMIC Trial"; 2022-51025)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05/004 BMG vom 24.10.2022

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrem Erlass vom 24. Oktober 2022 bitten Sie um Stellungnahme, ob beziehend auf unseren Initiativbericht vom 19. Oktober 2022 „Lagevrio® – Ergebnisse PANORAMIC Trial“ Voraussetzungen für die Abgabe §3 Abs. 3 MedBVSF für Lagevrio® noch vorliegen.

Die Entscheidung für die Abgabe von Lagevrio gemäß MedBVSF beruht im Wesentlichen auf dem europäischen Artikel 5(3)-Verfahren und der positiven Nutzen-Risiko Bewertung seitens des CHMP von November 2021. Bis dato wurde keine Neubewertung vorgenommen, das heißt diese Bewertung besteht formal weiterhin fort.

Die vom BfArM in o.g. Initiativbericht vom 19. Oktober 2022 genannten Daten zu der PANORAMIC Studie liegen sowohl dem BfArM als auch den anderen EU-Mitgliedsstaaten nur in Form von „Top-Line Results“ und einem veröffentlichten Preprint (ohne peer-review) der Studie vor. Jetzt erfolgte die offizielle Einreichung der Studiendaten durch die Firma MSD (als Hersteller von Lagevrio®) bei der EMA im Zusammenhang mit dem zentralen Zulassungsverfahren. Der Antragsteller nimmt hier unter anderem wie folgt Stellung: „*The additional clinical results presented in this response provide continued evidence of the benefit of MOV for the treatment of COVID-19, as studies have shown MOV is associated with shorter time to and higher rate of sustained recovery, higher rates of virologic clearance, and lower healthcare utilization in a largely vaccinated population during the more recent Omicron wave of the pandemic. MOV*

has been generally well tolerated across studies with no new safety concerns identified. In summary, these additional data provide further evidence of the benefits of MOV in the treatment of COVID-19 (regardless of vaccination status), including those treated when Omicron predominated, that are relevant to the current EU population. The benefit-risk assessment of MOV in the treatment of COVID-19 in adult patients who do not require supplemental oxygen and who at increased risk for progression to severe disease is favorable.“

Es ist daher zu erwarten, dass die Firma MSD versuchen wird eine positive CHMP Entscheidung zu erreichen.

Eine umfassende Sichtung und gründliche Bewertung der jetzt eingereichten Daten erfolgt durch die Rapporture in den kommenden Wochen.

Dieser jetzt mit einer nationalen Entscheidung vorzugreifen, erscheint wissenschaftlich und regulatorisch nicht sinnvoll. Die bisher bekannten und im Bericht vom 19. Oktober bewerteten Daten aus der PANORAMIC Studie betrachtet das BfArM nicht als hinreichend valide Grundlage, um im Sinne der im § 3 Abs. 3 MedBVSV genannten „Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft“ ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lagevrio® zu konstatieren.

Hinsichtlich der Voraussetzung, dass das Inverkehrbringen des nicht zugelassenen Arzneimittels Lagevrio® zur Sicherstellung der Versorgung der Bevölkerung erforderlich ist, verfügt das BfArM über keine genaueren Kenntnisse der Abgabe- und Vorratsmengen zu den unten genannten Therapiealternativen.

Lagevrio® wird derzeit zur Sicherstellung der Versorgung in folgender Indikation eingesetzt „Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln“.

Die Fachgruppe COVRIIN am Robert-Koch-Institut bewertet Lagevrio® in ihren Empfehlungen zur „antiviralen Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion“ vom 14.10.2022 in der o.g. Indikation als Mittel der zweiten Wahl. Die Anwendung sollte erfolgen, wenn Paxlovid® oder Veklury® nicht eingesetzt werden können oder verfügbar sind.

Durch seine zahlreichen Wechselwirkungen gibt es eine relevante Patientenpopulation, in der nicht alle Patienten mit dem einzigen anderen verfügbaren *oralen* antiviralen Arzneimittel, Paxlovid®, behandelt werden können. Hierzu gehören unter anderen bestimmte, besonders vulnerable Patienten wie Immunsupprimierte oder Tumorpatienten.

Zwar sind die Wechselwirkungen und Kontraindikationen von Remdesivir deutlich weniger gravierend als bei Paxlovid®, allerdings muss Remdesivir an drei aufeinanderfolgenden Tagen intravenös verabreicht werden. Dies ist nicht bei allen Patienten möglich. Mit Ausnahme der weiterhin offenen geno- bzw. reproduktionstoxikologischen Fragestellungen gibt es für

Lagevrio® auf Grundlage der begrenzten Erfahrungen aus der bisherigen Anwendung keine relevanten Sicherheitsbedenken.

Zusammengefasst empfiehlt das BfArM daher für eine Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Lagevrio® die umfassende Bewertung aller jetzt eingereichten Daten durch die Rapporture und EU-Mitgliedsländer sowie die anschließende CHMP Sitzung im Dezember 2022 abzuwarten.

Weiterhin bittet das BfArM das BMG darum, frühzeitig eine Kommunikations- und Handlungsstrategie abzustimmen, für den Fall, dass der CHMP die Zulassung von Lagevrio® ablehnt oder die Firma MSD ihren Zulassungsantrag zurückzieht. In beiden Fällen sollte unseres Erachtens diese Information zeitnah an die Fachkreise und Öffentlichkeit kommuniziert und die Abgabe von Lagevrio® kurzfristig gestoppt werden.

Über neue Entwicklungen in Bezug auf Lagevrio® wird das BfArM zeitnah informieren.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

11 BMG
53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 27.10.2022

GESCHZ 3.01-2022-51967

Bewertung Abgabe von Lagevrio

(mit Bezug auf Initiativbericht vom 19.10.22 "Lagevrio - Ergebnisse PANORAMIC Trial"; 2022-51025)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05/004 BMG vom 24.10.2022

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrem Erlass vom 24. Oktober 2022 bitten Sie um Stellungnahme, ob beziehend auf unseren Initiativbericht vom 19. Oktober 2022 „Lagevrio® – Ergebnisse PANORAMIC Trial“ Voraussetzungen für die Abgabe §3 Abs. 3 MedBVSF für Lagevrio® noch vorliegen.

Die Entscheidung für die Abgabe von Lagevrio gemäß MedBVSF beruht im Wesentlichen auf dem europäischen Artikel 5(3)-Verfahren und der positiven Nutzen-Risiko Bewertung seitens des CHMP von November 2021. Bis dato wurde keine Neubewertung vorgenommen, das heißt diese Bewertung besteht formal weiterhin fort.

Die vom BfArM in o.g. Initiativbericht vom 19. Oktober 2022 genannten Daten zu der PANORAMIC Studie liegen sowohl dem BfArM als auch den anderen EU-Mitgliedsstaaten nur in Form von „Top-Line Results“ und einem veröffentlichten Preprint (ohne peer-review) der Studie vor. Jetzt erfolgte die offizielle Einreichung der Studiendaten durch die Firma MSD (als Hersteller von Lagevrio®) bei der EMA im Zusammenhang mit dem zentralen Zulassungsverfahren. Der Antragsteller nimmt hier unter anderem wie folgt Stellung: „*The additional clinical results presented in this response provide continued evidence of the benefit of MOV for the treatment of COVID-19, as studies have shown MOV is associated with shorter time to and higher rate of sustained recovery, higher rates of virologic clearance, and lower healthcare utilization in a largely vaccinated population during the more recent Omicron wave of the pandemic. MOV*

has been generally well tolerated across studies with no new safety concerns identified. In summary, these additional data provide further evidence of the benefits of MOV in the treatment of COVID-19 (regardless of vaccination status), including those treated when Omicron predominated, that are relevant to the current EU population. The benefit-risk assessment of MOV in the treatment of COVID-19 in adult patients who do not require supplemental oxygen and who at increased risk for progression to severe disease is favorable.“

Es ist daher zu erwarten, dass die Firma MSD versuchen wird eine positive CHMP Entscheidung zu erreichen.

Eine umfassende Sichtung und gründliche Bewertung der jetzt eingereichten Daten erfolgt durch die Rapporture in den kommenden Wochen.

Dieser jetzt mit einer nationalen Entscheidung vorzugreifen, erscheint wissenschaftlich und regulatorisch nicht sinnvoll. Die bisher bekannten und im Bericht vom 19. Oktober bewerteten Daten aus der PANORAMIC Studie betrachtet das BfArM nicht als hinreichend valide Grundlage, um im Sinne der im § 3 Abs. 3 MedBVSV genannten „Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft“ ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lagevrio® zu konstatieren.

Hinsichtlich der Voraussetzung, dass das Inverkehrbringen des nicht zugelassenen Arzneimittels Lagevrio® zur Sicherstellung der Versorgung der Bevölkerung erforderlich ist, verfügt das BfArM über keine genaueren Kenntnisse der Abgabe- und Vorratsmengen zu den unten genannten Therapiealternativen.

Lagevrio® wird derzeit zur Sicherstellung der Versorgung in folgender Indikation eingesetzt „Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln“.

Die Fachgruppe COVRIIN am Robert-Koch-Institut bewertet Lagevrio® in ihren Empfehlungen zur „antiviralen Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion“ vom 14.10.2022 in der o.g. Indikation als Mittel der zweiten Wahl. Die Anwendung sollte erfolgen, wenn Paxlovid® oder Veklury® nicht eingesetzt werden können oder verfügbar sind.

Durch seine zahlreichen Wechselwirkungen gibt es eine relevante Patientenpopulation, in der nicht alle Patienten mit dem einzigen anderen verfügbaren *oralen* antiviralen Arzneimittel, Paxlovid®, behandelt werden können. Hierzu gehören unter anderen bestimmte, besonders vulnerable Patienten wie Immunsupprimierte oder Tumorpatienten.

Zwar sind die Wechselwirkungen und Kontraindikationen von Remdesivir deutlich weniger gravierend als bei Paxlovid®, allerdings muss Remdesivir an drei aufeinanderfolgenden Tagen intravenös verabreicht werden. Dies ist nicht bei allen Patienten möglich. Mit Ausnahme der weiterhin offenen geno- bzw. reproduktionstoxikologischen Fragestellungen gibt es für

Lagevrio® auf Grundlage der begrenzten Erfahrungen aus der bisherigen Anwendung keine relevanten Sicherheitsbedenken.

Zusammengefasst empfiehlt das BfArM daher für eine Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Lagevrio® die umfassende Bewertung aller jetzt eingereichten Daten durch die Rapporture und EU-Mitgliedsländer sowie die anschließende CHMP Sitzung im Dezember 2022 abzuwarten.

Weiterhin bittet das BfArM das BMG darum, frühzeitig eine Kommunikations- und Handlungsstrategie abzustimmen, für den Fall, dass der CHMP die Zulassung von Lagevrio® ablehnt oder die Firma MSD ihren Zulassungsantrag zurückzieht. In beiden Fällen sollte unseres Erachtens diese Information zeitnah an die Fachkreise und Öffentlichkeit kommuniziert und die Abgabe von Lagevrio® kurzfristig gestoppt werden.

Über neue Entwicklungen in Bezug auf Lagevrio® wird das BfArM zeitnah informieren.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
CC: '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 18.03.2020 17:34:34
Betreff: Bericht: "Bezug von steuerfreier Ethanol zur Herstellung von Desinfektionsmitteln"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 18.03.2020

GESCHZ 3.01-2020-58601

Bezug von steuerfreier Ethanol zur Herstellung von Desinfektionsmitteln

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 17.03.20

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

Zur Fragestellung des Erlasses gibt es eine aktuelle Einschätzung von Frau Professor Dr. Ulrike Holzgrabe vom Lehrstuhl Pharmazie und Lebensmittelchemie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, veröffentlicht am 16.03.2020, bezüglich der Explosivität (<https://m.apotheke-adhoc.de/nc/nachrichten/detail/pharmazie/keine-explosionsgefahr-bei-who-rezepturen/>). Dort heißt es:

„Am Wochenende gab es Sonderschichten in zahlreichen Apotheken – vielerorts wurde Händedesinfektion für die Kunden hergestellt. Allerdings waren einige Pharmazeuten verunsichert: Weil nur vergällter Alkohol lieferbar ist, wurde die Herstellung einer explosiven Mischung befürchtet. Ethanol ist aktuell nur vergällt zu bekommen. Zur Denaturierung wird Methylethylketon (MEK) zugesetzt, dass Ethanol als Genussmittel unbrauchbar macht. Die WHO-Rezeptur sieht zur Herstellung der Desinfektionslösung den Zusatz von Wasserstoffperoxid 3 Prozent vor. Dieses wird zur Inaktivierung kontaminierender Bakteriensporen zugesetzt und ist kein Wirkstoff für die Handantiseptik. Die hergestellten Lösungen sollten vor der Verwendung für 72 Stunden unter Quarantäne gestellt werden. In dem Zeitraum sollen die im Alkohol oder den Packmitteln enthaltenen Sporen inaktiviert werden. Durch chemische Reaktion zwischen MEK und H₂O₂ können Hydroperoxide und Peroxide entstehen, wie Professor Dr. Ulrike Holzgrabe vom Lehrstuhl Pharmazie und Lebensmittelchemie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg erklärt.

Doch sie gibt Entwarnung: Die Flasche droht nicht zu explodieren. Dies wäre nur möglich, wenn die Lösung trocken sei, also in einem Rotationsverdampfer verdampft werde.

Eine Explosion auf der Haut könne ebenfalls ausgeschlossen werden, denn die Konzentrationen von MEK und Wasserstoffperoxid seien zu gering. Für die Reaktion seien höhere Konzentrationen nötig, Wasserstoffperoxid müsste mindestens in einer Konzentration von 32 Prozent vorliegen. Auch 2-Butanon ist in zu geringem Maße enthalten, denn 100 Liter Ethanol werden 1 Liter MEK zum Vergällen hinzugefügt.“

Dies ist auch aus unserer Sicht plausibel.

Weiterhin gibt es in Deutschland mehrere zugelassene Fertigarzneimittel, die neben Ethanol 96 % auch Wasserstoffperoxid enthalten. Der Ethanol 96 % ist hier jeweils mit Methylethylketon vergällt. Diese Arzneimittel sind seit vielen Jahren zur Hautantiseptik bzw. zur hygienischen und chirurgischen Händedesinfektion zugelassen (Zul. 6118836.00.00, 19019.00.00, 18839.00.00, 6118782.00.00). Qualitätsmängel bzgl. Methylethylketonperoxid sind uns nicht bekannt. Hinsichtlich der toxikologischen Relevanz von Methylethylketoneperoxide (MEKP) liegt im Rahmen von REACH eine Bewertung vor, die kurz zusammengefasst Folgendes feststellt:

Eine Kanzerogenitätsstudie zu MEKP wurde im Rahmen der REACH-Bewertung nicht gefordert (WAIVER), da

- im Rahmen von Repeat-dose Toxicity Studien keine Hyperplasien und/oder prä-neoplastische Veränderungen beobachtet wurden
- Ergebnisse aus AMES Test und in vivo-Mikrokerntests negativ waren, d.h. es wurde in diesen Tests kein mutagen/genotoxisches Risiko belegt.

Insgesamt ist die Toxizität von MEKP primär in der Reaktivität von Peroxiden allgemein begründet, dadurch kann es potentiell zu Hautirritationen, Hornhautläsionen (bei Augenkontakt) und Verätzungen der Schleimhäute (bei Inhalation) durch MEKP-haltige Gemische kommen. Eine Kanzerogenität ist durch entsprechende Tierstudien nicht belegt.

Zur Risikominimierung und bei Inkaufnahme einer Desinfektionslücke gegenüber Sporen ist die Position des BMG

„In diesem Fall sollten wir bei Verwendung von Butanon-(=Methylethylketon)-vergälltem Ethanol auf das Wasserstoffperoxid verzichten“.

aus unserer Sicht nachvollziehbar und aus toxikologischer Sicht zu unterstützen.

i.v. K.B.

Prof. Dr. Karl Broich



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 18.03.2020

GESCHZ 3.01-2020-58601

Bezug von steuerfreier Ethanol zur Herstellung von Desinfektionsmitteln

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 17.03.20

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

Zur Fragestellung des Erlasses gibt es eine aktuelle Einschätzung von Frau Professor Dr. Ulrike Holzgrabe vom Lehrstuhl Pharmazie und Lebensmittelchemie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, veröffentlicht am 16.03.2020, bezüglich der Explosivität (<https://m.apotheke-adhoc.de/nc/nachrichten/detail/pharmazie/keine-explosionsgefahr-bei-who-rezepturen/>). Dort heißt es:

„Am Wochenende gab es Sonderschichten in zahlreichen Apotheken – vielerorts wurde Händedesinfektion für die Kunden hergestellt. Allerdings waren einige Pharmazeuten verunsichert: Weil nur vergällter Alkohol lieferbar ist, wurde die Herstellung einer explosiven Mischung befürchtet. Ethanol ist aktuell nur vergällt zu bekommen. Zur Denaturierung wird Methylethylketon (MEK) zugesetzt, dass Ethanol als Genussmittel unbrauchbar macht. Die WHO-Rezeptur sieht zur Herstellung der Desinfektionslösung den Zusatz von Wasserstoffperoxid 3 Prozent vor. Dieses wird zur Inaktivierung kontaminierender Bakteriensporen zugesetzt und ist kein Wirkstoff für die Handantiseptik. Die hergestellten Lösungen sollten vor der Verwendung für 72 Stunden unter Quarantäne gestellt werden. In dem Zeitraum sollen die im Alkohol oder den Packmitteln enthaltenen Sporen inaktiviert werden. Durch chemische Reaktion zwischen MEK und H₂O₂ können Hydroperoxide und Peroxide entstehen, wie Professor Dr. Ulrike Holzgrabe vom Lehrstuhl Pharmazie und Lebensmittelchemie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg erklärt.

Doch sie gibt Entwarnung: Die Flasche droht nicht zu explodieren. Dies wäre nur möglich, wenn die Lösung trocken sei, also in einem Rotationsverdampfer verdampft werde.

Eine Explosion auf der Haut könne ebenfalls ausgeschlossen werden, denn die Konzentrationen von MEK und Wasserstoffperoxid seien zu gering. Für die Reaktion seien höhere Konzentrationen nötig, Wasserstoffperoxid müsste mindestens in einer Konzentration von 32 Prozent vorliegen. Auch 2-Butanon ist in zu geringem Maße enthalten, denn 100 Liter Ethanol werden 1 Liter MEK zum Vergällen hinzugefügt.“

Dies ist auch aus unserer Sicht plausibel.

Weiterhin gibt es in Deutschland mehrere zugelassene Fertigarzneimittel, die neben Ethanol 96 % auch Wasserstoffperoxid enthalten. Der Ethanol 96 % ist hier jeweils mit Methylethylketon vergällt. Diese Arzneimittel sind seit vielen Jahren zur Hautantiseptik bzw. zur hygienischen und chirurgischen Händedesinfektion zugelassen (Zul. 6118836.00.00, 19019.00.00, 18839.00.00, 6118782.00.00). Qualitätsmängel bzgl. Methylethylketonperoxid sind uns nicht bekannt. Hinsichtlich der toxikologischen Relevanz von Methylethylketoneperoxide (MEKP) liegt im Rahmen von REACH eine Bewertung vor, die kurz zusammengefasst Folgendes feststellt:

Eine Kanzerogenitätsstudie zu MEKP wurde im Rahmen der REACH-Bewertung nicht gefordert (WAIVER), da

- im Rahmen von Repeat-dose Toxicity Studien keine Hyperplasien und/oder prä-neoplastische Veränderungen beobachtet wurden
- Ergebnisse aus AMES Test und in vivo-Mikrokerntests negativ waren, d.h. es wurde in diesen Tests kein mutagen/genotoxisches Risiko belegt.

Insgesamt ist die Toxizität von MEKP primär in der Reaktivität von Peroxiden allgemein begründet, dadurch kann es potentiell zu Hautirritationen, Hornhautläsionen (bei Augenkontakt) und Verätzungen der Schleimhäute (bei Inhalation) durch MEKP-haltige Gemische kommen. Eine Kanzerogenität ist durch entsprechende Tierstudien nicht belegt.

Zur Risikominimierung und bei Inkaufnahme einer Desinfektionslücke gegenüber Sporen ist die Position des BMG

„In diesem Fall sollten wir bei Verwendung von Butanon-(=Methylethylketon)-vergälltem Ethanol auf das Wasserstoffperoxid verzichten“.

aus unserer Sicht nachvollziehbar und aus toxikologischer Sicht zu unterstützen.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <1@bmg.bund.de>
CC: 10 BfArM <10@bfarm.de>; 2 BfArM <2@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>
Gesendet am: 12.11.2020 17:49:51
Betreff: Bericht: "Bild-Online zu Blutverdünnung bei COVID-19 v. 08.11.2020 - Anfrage BM Spahn"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 12.11.2020

GESCHZ 10-2020-108114

Bericht Bild-Online zu Blutverdünnung bei COVID-19 v. 08.11.2020

Anfrage Minister Spahn

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 09.11.2020

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Hyperkoagulation war eine der ersten klinischen Auffälligkeiten, die bei Patienten, die an einer COVID-19 Pneumonie erkrankten, auf den Intensivstationen beobachtet wurden. So fanden sich bei vielen Patienten neben der eigentlichen Pneumonie zusätzlich ausgeprägte disseminierte subsegmentale Lungenembolien, als Folge von multiplen embolischen Verschlüssen der mittleren Lungengefäße. Aus diesem Grund wurden bereits im April entsprechende Therapiehinweise in das COVID-19 Dokument („Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19“) des STAKOB aufgenommen.

Neben der klassischen Antikoagulation mit Heparinen werden auch weitergehende Ansätze mit Thrombozytenaggregationshemmern derzeit untersucht. Der Artikel der „Bild“-Zeitung basiert auf einem Review von E. Colling und Y. Kanthi (Vascular Medicine 2020, Vol. 25(5), DOI: 10.1177/1358863X20932640). Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass zur Bestätigung ihrer These hinsichtlich der Wirksamkeit von Substanzen wie Dipyridamol bislang noch keine randomisierten klinischen Studien vorliegen.

Derzeit werden verschiedene Mechanismen diskutiert, die für die beobachtete Thrombenbildung relevant sein könnten. Einen Überblick über verschiedene Theorien liefern z. B. zwei aktuelle Übersichtsartikel (Iba et al. [DOI: [10.1097/CCM.0000000000004458](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458)] und Jayarangaiah et al. [DOI: [10.1177/1076029620943293](https://doi.org/10.1177/1076029620943293)]. Eine weitere, aus unserer Sicht durchaus plausible Theorie bezieht sich auf durch Leukozyten aktivierte Thromben. Hier wären dann unter Umständen Leukotrienrezeptor-Antagonisten (wie z. B. Montelukast in Kombination mit Dexamethason) eine mögliche Option (s. Funk et al. [<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01214>]).

Das im Artikel der „Bild“-Zeitung angesprochene Arzneimittel Dipyridamol ist unter dem Handelsnamen Aggrenox® in einer Kombination mit Acetylsalicylsäure seit vielen Jahren zugelassen. Über einen Adenosin-vermittelten Effekt hemmt Dipyridamol die Thrombozytenaggregation und wirkt zusätzlich gefäßerweiternd. Die Kombination Dipyridamol/Acetylsalicylsäure ist zugelassen zur Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken (TIA), wird aber heute zunehmend seltener eingesetzt. Eine Zulassung für Dipyridamol als Monosubstanz besteht in Deutschland nicht.

Im Kontext von COVID-19 finden sich in der internationalen Datenbank zu klinischen Studien derzeit vier klinische Prüfungen, die Dipyridamol in der Indikation COVID-19 (mit-)untersuchen. Eine spanische retrospektive Fall-Kontroll-Studie (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04518735>, CORONA-Studie), untersucht den Einfluss thrombozytenaggregationshemmender und anderer gerinnungshemmender Substanzen, u. a. auch von Dipyridamol, auf das Outcome von COVID-19 Patienten. Die Studie wird in der Datenbank zwar als beendet angezeigt, Ergebnisse sind jedoch noch nicht verfügbar.

Noch drei weitere amerikanische klinische Prüfungen untersuchen derzeit Dipyridamol bei COVID-19. Die zweiarmige Studie [NCT04424901](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04424901) untersucht Dipyridamol offen gegen Standard of Care (SoC). Die ebenfalls zweiarmige Studie [NCT04410328](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04410328) vergleicht randomisiert die Kombination von Dipyridamol plus Aspirin gegen SoC. Die dritte Studie [NCT04391179](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04391179) vergleicht randomisiert Dipyridamol gegen Placebo. Die drei letztgenannten Studien werden als noch rekrutierend angezeigt, Ergebnisse sind dementsprechend nicht bekannt.

Aus hiesiger Sicht kann noch keine Aussage zum Effekt von Dipyridamol in der Behandlung von COVID-19 getroffen werden. Im Gegensatz zu einer forcierten Heparinisierung haben wir keine Kenntnis von einem Einsatz von Dipyridamol außerhalb klinischer Prüfungen.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 12.11.2020

GESCHZ 10-2020-108114

Bericht Bild-Online zu Blutverdünnung bei COVID-19 v. 08.11.2020

Anfrage Minister Spahn

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 09.11.2020

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Hyperkoagulation war eine der ersten klinischen Auffälligkeiten, die bei Patienten, die an einer COVID-19 Pneumonie erkrankten, auf den Intensivstationen beobachtet wurden. So fanden sich bei vielen Patienten neben der eigentlichen Pneumonie zusätzlich ausgeprägte disseminierte subsegmentale Lungenembolien, als Folge von multiplen embolischen Verschlüssen der mittleren Lungengefäße. Aus diesem Grund wurden bereits im April entsprechende Therapiehinweise in das COVID-19 Dokument („Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19“) des STAKOB aufgenommen.

Neben der klassischen Antikoagulation mit Heparinen werden auch weitergehende Ansätze mit Thrombozytenaggregationshemmern derzeit untersucht. Der Artikel der „Bild“-Zeitung basiert auf einem Review von E. Colling und Y. Kanthi (Vascular Medicine 2020, Vol. 25(5), DOI: 10.1177/1358863X20932640). Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass zur Bestätigung ihrer These hinsichtlich der Wirksamkeit von Substanzen wie Dipyridamol bislang noch keine randomisierten klinischen Studien vorliegen.

Derzeit werden verschiedene Mechanismen diskutiert, die für die beobachtete Thrombenbildung relevant sein könnten. Einen Überblick über verschiedene Theorien liefern z. B. zwei aktuelle Übersichtsartikel (Iba et al. [DOI: [10.1097/CCM.0000000000004458](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458)] und Jayarangaiah et al. [DOI: [10.1177/1076029620943293](https://doi.org/10.1177/1076029620943293)]. Eine weitere, aus unserer Sicht durchaus plausible Theorie bezieht sich auf durch Leukozyten aktivierte Thromben. Hier wären dann unter Umständen Leukotrienrezeptor-Antagonisten (wie z. B. Montelukast in Kombination mit Dexamethason) eine mögliche Option (s. Funk et al. [<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01214>]).

Das im Artikel der „Bild“-Zeitung angesprochene Arzneimittel Dipyridamol ist unter dem Handelsnamen Aggrenox® in einer Kombination mit Acetylsalicylsäure seit vielen Jahren zugelassen. Über einen Adenosin-vermittelten Effekt hemmt Dipyridamol die Thrombozytenaggregation und wirkt zusätzlich gefäßerweiternd. Die Kombination Dipyridamol/Acetylsalicylsäure ist zugelassen zur Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken (TIA), wird aber heute zunehmend seltener eingesetzt. Eine Zulassung für Dipyridamol als Monosubstanz besteht in Deutschland nicht.

Im Kontext von COVID-19 finden sich in der internationalen Datenbank zu klinischen Studien derzeit vier klinische Prüfungen, die Dipyridamol in der Indikation COVID-19 (mit-)untersuchen. Eine spanische retrospektive Fall-Kontroll-Studie (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04518735>, CORONA-Studie), untersucht den Einfluss thrombozytenaggregationshemmender und anderer gerinnungshemmender Substanzen, u. a. auch von Dipyridamol, auf das Outcome von COVID-19 Patienten. Die Studie wird in der Datenbank zwar als beendet angezeigt, Ergebnisse sind jedoch noch nicht verfügbar.

Noch drei weitere amerikanische klinische Prüfungen untersuchen derzeit Dipyridamol bei COVID-19. Die zweiarmige Studie [NCT04424901](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04424901) untersucht Dipyridamol offen gegen Standard of Care (SoC). Die ebenfalls zweiarmige Studie [NCT04410328](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04410328) vergleicht randomisiert die Kombination von Dipyridamol plus Aspirin gegen SoC. Die dritte Studie [NCT04391179](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04391179) vergleicht randomisiert Dipyridamol gegen Placebo. Die drei letztgenannten Studien werden als noch rekrutierend angezeigt, Ergebnisse sind dementsprechend nicht bekannt.

Aus hiesiger Sicht kann noch keine Aussage zum Effekt von Dipyridamol in der Behandlung von COVID-19 getroffen werden. Im Gegensatz zu einer forcierten Heparinisierung haben wir keine Kenntnis von einem Einsatz von Dipyridamol außerhalb klinischer Prüfungen.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
CC: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 13.08.2020 13:02:57
Betreff: Bericht" Bitte um Aktualisierung Informationspapiere COVID-19 (Impfen, Therapien)"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 13.08.2020

GESCHZ 10-2020-88224

Bitte um Aktualisierung Informationspapiere COVID-19 (Impfen, Therapien)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 11.08.20

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

In der Anlage übersenden wir das im Änderungsmodus überarbeitete Dokument „Therapien, um das Virus beherrschbarer zu machen“.

Prof. Dr. Karl Broich

Therapien, um das Virus beherrschbarer zu machen

Je früher es wirksame Möglichkeiten zur Therapie und insbesondere zur Vermeidung schwer verlaufender COVID-19-Infektionen gibt, desto besser für die Patientinnen und Patienten und für die Leistungsfähigkeit des Gesundheitssystems insgesamt. Dabei gibt es zwei Ansätze: Zum einen werden bereits für eine andere Indikation zugelassene und bekannte Arzneimittel in klinischen Prüfungen auf ihre Wirksamkeit bei COVID-19 getestet, zum anderen werden bisher nicht zugelassene Wirkstoffe mit dem Ziel einer Zulassung für die Therapie von COVID-19-Patientinnen und -Patienten klinisch geprüft.

Mit dem Arzneimittel Veklury® (Wirkstoff Remdesivir) steht in der Europäischen Union ein erstes zugelassenes Arzneimittel für die Behandlung von COVID-19 zur Verfügung. Die Europäische Kommission erteilte für das Arzneimittel am 3. Juli 2020 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert.

Weitere Therapieansätze sind in der Entwicklung, allerdings teils noch in früheren Phasen.

Ziel ist es, in klinischen Prüfungen zügig, aber fundiert, Erkenntnisse u.a. zu Art, Zeitpunkt, Dosierung und Kombination von geeigneten Therapieoptionen zu erhalten.

Daran arbeitet das Bundesministerium für Gesundheit:

1. Anträge auf eine Genehmigung einer klinischen Prüfung in Deutschland werden seitens der zuständigen Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) - des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) - schnellstmöglich geprüft und unter Beachtung der arzneimittelrechtlichen Vorgaben genehmigt. Seitens des BfArM wurden bisher 28 klinische Prüfungen in der Indikation COVID-19 genehmigt, davon fünf mit Hydroxychloroquin, vier mit Remdesivir und drei mit Ruxolitinib. Das PEI hat 9 klinische Prüfungen genehmigt, davon 6 mit monoklonalen Antikörpern und 3 mit Rekonvaleszentenplasma.

Übersicht Status „Klinische Prüfungen“ von Therapieoptionen

Genehmigt durch BfArM



In Genehmigungsprozess



Konzeptphase



Gelöscht: nicht zugelassene Arzneimittel

Gelöscht: Mit befindet sich mit Remdesivir erhielt bereits ein erstes Arzneimittel eine Zulassung zur Therapie von COVID-19 in Europa.

Gelöscht: ein noch nicht zugelassenes Arzneimittel in der klinischen Prüfung mit dem Ziel einer Zulassung für die Therapie von COVID-19-Patientinnen und -Patienten.

Gelöscht: ,

Gelöscht: eine Behörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

Gelöscht: sieben

Gelöscht: 9

Gelöscht: je

Gelöscht: 5

Gelöscht: je drei

Gelöscht: und

Gelöscht:

Gelöscht: Hydroxychloroquin sowie eine klinische Prüfung mit rekombinantem ACE 2

Gelöscht: . Drei weitere klinische Prüfungen befinden sich im Genehmigungsprozess. Weitere geplante klinische Prüfungen bzw. Konzepte zu klinischen Prüfungen u.a. mit Lopinavir/Ritonavir, Ribavirin, Interferon-beta, Heparin, Camostat und verschiedenen anderen experimentellen Substanzen werden derzeit wissenschaftlich vom BfArM beraten.

Kommentiert [WDB-B1]: Übersicht anpassen

2. Außerhalb von klinischen Prüfungen können therapeutische Optionen im sogenannten „off-label-use“ im Rahmen eines individuellen Heilversuches angewendet werden. Diese Option des individuellen Heilversuchs wird durch Informationen des BfArM, des PEI und des Robert-Koch-Instituts (RKI) begleitet. In einem individuellen Heilversuch können bekannte Arzneimittel außerhalb der zugelassenen Indikation nach Entscheidung und in Verantwortung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes und nach Information und Einwilligung der Patientin oder des Patienten verordnet und angewendet werden. Im Unterschied zu klinischen Prüfungen tragen individuelle Heilversuche nicht zur Gewinnung von systematischen Erkenntnissen bei. Das BfArM hat für [camostat](#)-, [hydroxychloroquin](#)- und [favipiravirhaltige](#) Arzneimittel [sowie für Arzneimittel, die die Wirkstoffkombination Lopinavir/Ritonavir enthalten](#), bereits Handreichungen für behandelnde Ärzte auf seiner Homepage veröffentlicht. Bei individuellen Heilversuchen soll auf eine kontrollierte Gabe, in der Regel stationär, mit enger Überwachung der Patientinnen und Patienten auch im Hinblick auf Kontraindikationen und Nebenwirkungen geachtet werden.

„Off-label-Use“ als therapeutische Option

Diese Option des individuellen Heilversuchs wird durch Informationen des BfArM, des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und des RKI unterstützt.



3. Um im Fall positiver Ergebnisse laufender klinischer Prüfungen über einen ausreichenden Vorrat an Arzneimitteln zu verfügen, wird die Einfuhr, Produktion und Bevorratung derjenigen Arzneimittel, bei denen es Hinweise für die Annahme gibt, dass einzelne COVID-19 infizierte Patientinnen und Patienten von einer Behandlung mit diesen Arzneimitteln profitieren könnten, aktiv seitens des Bundes befördert und betrieben. Es sind daher bisher Arzneimittel mit den Wirkstoffen [Remdesivir](#), Lopinavir und Ritonavir, Chloroquin und Hydroxychloroquin, Favipiravir sowie Camostat vom

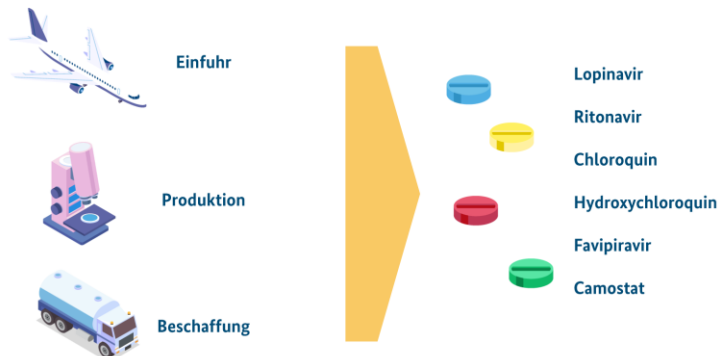
Gelöscht: Weitere Handreichungen zu camostat- und favipiravirhaltigen Arzneimitteln sind in der Erstellung.

Kommentiert [LN3]: Auch in der Grafik ist die Formulierung „Unterstützung“ des individuellen Heilversuches kritisch. Alternativvorschläge: „BfArM, PEI und RKI unterstützen durch Informationen Ärzte und Patienten bei der Entscheidungsfindung zum individuellen Heilversuch.“

„BfArM, RKI und PEI geben Informationen zum aktuellen Wissensstand zu individuellen Heilversuchen mit verschiedenen Therapeutika.“

Bund beschafft worden bzw. im Zugriff des Bundes.

Beschaffung von potentiellen Arzneimitteln



4. Die medizinischen Fachgesellschaften, Studienzentren und Universitäten werden bei der Entwicklung von Studiendesigns und Therapieempfehlungen zu COVID-19 infizierten Patientinnen und Patienten unterstützt und begleitet. Dazu gehören Empfehlungen zu Maßnahmen zur intensivmedizinischen Versorgung, der Arzneimitteltherapie und zum frühzeitigen Patienten-Monitoring. Eine frühzeitige Erkennung schwerwiegender COVID-19-Verläufe, auch digital gestützt, ist nach heutiger Erkenntnis für die weitere Prognose wichtig. Das Ziel ist dabei, durch eine möglichst frühzeitige Intervention die Zahl schwererer und schwerster COVID-19-Verläufe zu reduzieren. BMG und BfArM fördern und beraten dazu Hersteller von digitalen Apps, die das Patientenmonitoring für ambulante COVID-19 Patienten erleichtern können. Auch eine Anwendung dieser Apps im Rahmen der Durchführung klinischer Arzneimittelprüfungen wird seitens des BMG begleitet.
5. Die Therapie mit Rekonvaleszentenplasma (RKP, das Plasma „Genesener“) wird in der wissenschaftlichen Literatur kontrovers diskutiert. Das PEI empfiehlt daher, die Behandlung mit COVID-19-RKP im Rahmen von klinischen Prüfungen durchzuführen, um weitere Erkenntnisse zu gewinnen. Derzeit liegt eine klinische Prüfung, zur Wirksamkeit und Verträglichkeit schwer Erkrankter zur Genehmigung vor. Für eine Anwendung außerhalb von klinischen Prüfungen sowie für die Verwendung von COVID-19-RKP als Ausgangsmaterial für die Herstellung von spezifischen Immunglobulinen, hat das PEI zusammen mit dem RKI Kriterien erarbeitet, die in den nächsten Tagen auf der Internetseite des PEI veröffentlicht werden.
6. Remdesivir ist ein Wirkstoff, der für die Behandlung von Ebola-Patienten entwickelt wurde und in Testreihen ebenfalls eine Aktivität gegen das neue Coronavirus SARS-CoV-2 gezeigt hatte. Weltweit wurden Studien mit Remdesivir zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit an Patientinnen und Patienten mit COVID-19 durchgeführt. In Deutschland wurden insgesamt vier klinische Prüfungen mit Remdesivir genehmigt und durchgeführt. Am 3. Juli 2020 erhielt Remdesivir unter dem Arzneimittelnamen Veklury® durch die Europäische Kommission eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union für die Behandlung von COVID-19

bei Erwachsenen und Jugendlichen im Altern von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert.

7. Derzeit werden auf EU-Ebene vielversprechende Ergebnisse aus klinischen Studien zur Anwendung des bekannten Wirkstoffs Dexamethason bei COVID-19 bewertet. In Kürze werden EU-weit gültige Empfehlungen zu der Substanz für die Behandlung von COVID-19-Patientinnen und -Patienten erwartet.

Kommentiert [WS4]: Dieser Absatz steht identisch im Wortlaut schon in der Einleitung. Sollte man ihn ggf. an der einen oder anderen Stelle streichen oder kürzen?



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 13.08.2020

GESCHZ 10-2020-88224

Bitte um Aktualisierung Informationspapiere COVID-19 (Impfen, Therapien)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 11.08.20

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

In der Anlage übersenden wir das im Änderungsmodus überarbeitete Dokument „Therapien, um das Virus beherrschbarer zu machen“.

Prof. Dr. Karl Broich

Therapien, um das Virus beherrschbarer zu machen

Je früher es wirksame Möglichkeiten zur Therapie und insbesondere zur Vermeidung schwer verlaufender COVID-19-Infektionen gibt, desto besser für die Patientinnen und Patienten und für die Leistungsfähigkeit des Gesundheitssystems insgesamt. Dabei gibt es zwei Ansätze: Zum einen werden bereits für eine andere Indikation zugelassene und bekannte Arzneimittel in klinischen Prüfungen auf ihre Wirksamkeit bei COVID-19 getestet, zum anderen werden bisher nicht zugelassene Wirkstoffe mit dem Ziel einer Zulassung für die Therapie von COVID-19-Patientinnen und -Patienten klinisch geprüft.

Mit dem Arzneimittel Veklury® (Wirkstoff Remdesivir) steht in der Europäischen Union ein erstes zugelassenes Arzneimittel für die Behandlung von COVID-19 zur Verfügung. Die Europäische Kommission erteilte für das Arzneimittel am 3. Juli 2020 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert.

Weitere Therapieansätze sind in der Entwicklung, allerdings teils noch in früheren Phasen.

Ziel ist es, in klinischen Prüfungen zügig, aber fundiert, Erkenntnisse u.a. zu Art, Zeitpunkt, Dosierung und Kombination von geeigneten Therapieoptionen zu erhalten.

Daran arbeitet das Bundesministerium für Gesundheit:

1. Anträge auf eine Genehmigung einer klinischen Prüfung in Deutschland werden seitens der zuständigen Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) - des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) - schnellstmöglich geprüft und unter Beachtung der arzneimittelrechtlichen Vorgaben genehmigt. Seitens des BfArM wurden bisher 28 klinische Prüfungen in der Indikation COVID-19 genehmigt, davon fünf mit Hydroxychloroquin, vier mit Remdesivir und drei mit Ruxolitinib. Das PEI hat 9 klinische Prüfungen genehmigt, davon 6 mit monoklonalen Antikörpern und 3 mit Rekonvaleszentenplasma.

Übersicht Status „Klinische Prüfungen“ von Therapieoptionen

Genehmigt durch BfArM



In Genehmigungsprozess



Konzeptphase



Gelöscht: nicht zugelassene Arzneimittel

Gelöscht: Mit befindet sich mit Remdesivir erhielt bereits ein erstes Arzneimittel eine Zulassung zur Therapie von COVID-19 in Europa.

Gelöscht: ein noch nicht zugelassenes Arzneimittel in der klinischen Prüfung mit dem Ziel einer Zulassung für die Therapie von COVID-19-Patientinnen und -Patienten.

Gelöscht: ,

Gelöscht: eine Behörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

Gelöscht: sieben

Gelöscht: 9

Gelöscht: je

Gelöscht: 5

Gelöscht: je drei

Gelöscht: und

Gelöscht:

Gelöscht: Hydroxychloroquin sowie eine klinische Prüfung mit rekombinantem ACE 2

Gelöscht: . Drei weitere klinische Prüfungen befinden sich im Genehmigungsprozess. Weitere geplante klinische Prüfungen bzw. Konzepte zu klinischen Prüfungen u.a. mit Lopinavir/Ritonavir, Ribavirin, Interferon-beta, Heparin, Camostat und verschiedenen anderen experimentellen Substanzen werden derzeit wissenschaftlich vom BfArM beraten.

Kommentiert [WDB-B1]: Übersicht anpassen

2. Außerhalb von klinischen Prüfungen können therapeutische Optionen im sogenannten „off-label-use“ im Rahmen eines individuellen Heilversuchs angewendet werden. Diese Option des individuellen Heilversuchs wird durch Informationen des BfArM, des PEI und des Robert-Koch-Instituts (RKI) begleitet. In einem individuellen Heilversuch können bekannte Arzneimittel außerhalb der zugelassenen Indikation nach Entscheidung und in Verantwortung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes und nach Information und Einwilligung der Patientin oder des Patienten verordnet und angewendet werden. Im Unterschied zu klinischen Prüfungen tragen individuelle Heilversuche nicht zur Gewinnung von systematischen Erkenntnissen bei. Das BfArM hat für camostat-, hydroxychloroquin- und favipiravirhaltige Arzneimittel sowie für Arzneimittel, die die Wirkstoffkombination Lopinavir/Ritonavir enthalten, bereits Handreichungen für behandelnde Ärzte auf seiner Homepage veröffentlicht. Bei individuellen Heilversuchen soll auf eine kontrollierte Gabe, in der Regel stationär, mit enger Überwachung der Patientinnen und Patienten auch im Hinblick auf Kontraindikationen und Nebenwirkungen geachtet werden.

„Off-label-Use“ als therapeutische Option

Diese Option des individuellen Heilversuchs wird durch Informationen des BfArM, des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und des RKI unterstützt.



3. Um im Fall positiver Ergebnisse laufender klinischer Prüfungen über einen ausreichenden Vorrat an Arzneimitteln zu verfügen, wird die Einfuhr, Produktion und Bevorratung derjenigen Arzneimittel, bei denen es Hinweise für die Annahme gibt, dass einzelne COVID-19 infizierte Patientinnen und Patienten von einer Behandlung mit diesen Arzneimitteln profitieren könnten, aktiv seitens des Bundes befördert und betrieben. Es sind daher bisher Arzneimittel mit den Wirkstoffen Remdesivir, Lopinavir und Ritonavir, Chloroquin und Hydroxychloroquin, Favipiravir sowie Camostat vom

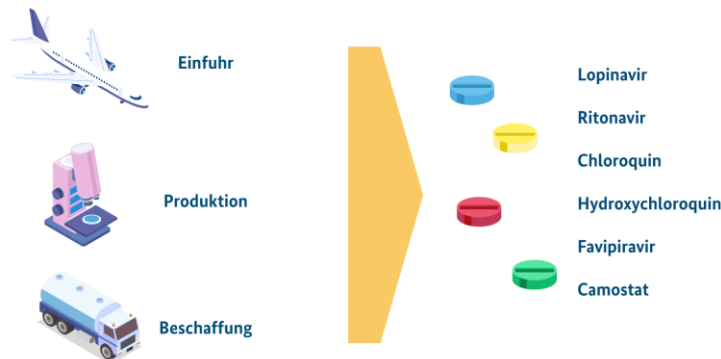
Gelöscht: Weitere Handreichungen zu camostat- und favipiravirhaltigen Arzneimitteln sind in der Erstellung.

Kommentiert [LN3]: Auch in der Grafik ist die Formulierung „Unterstützung“ des individuellen Heilversuches kritisch. Alternativvorschläge
„BfArM, PEI und RKI unterstützen durch Informationen Ärzte und Patienten bei der Entscheidungsfindung zum individuellen Heilversuch.“

„BfArM, RKI und PEI geben Informationen zum aktuellen Wissensstand zu individuellen Heilversuchen mit verschiedenen Therapeutika.“

Bund beschafft worden bzw. im Zugriff des Bundes.

Beschaffung von potentiellen Arzneimitteln



4. Die medizinischen Fachgesellschaften, Studienzentren und Universitäten werden bei der Entwicklung von Studiendesigns und Therapieempfehlungen zu COVID-19 infizierten Patientinnen und Patienten unterstützt und begleitet. Dazu gehören Empfehlungen zu Maßnahmen zur intensivmedizinischen Versorgung, der Arzneimitteltherapie und zum frühzeitigen Patienten-Monitoring. Eine frühzeitige Erkennung schwerwiegender COVID-19-Verläufe, auch digital gestützt, ist nach heutiger Erkenntnis für die weitere Prognose wichtig. Das Ziel ist dabei, durch eine möglichst frühzeitige Intervention die Zahl schwererer und schwerster COVID-19-Verläufe zu reduzieren. BMG und BfArM fördern und beraten dazu Hersteller von digitalen Apps, die das Patientenmonitoring für ambulante COVID-19 Patienten erleichtern können. Auch eine Anwendung dieser Apps im Rahmen der Durchführung klinischer Arzneimittelprüfungen wird seitens des BMG begleitet.
5. Die Therapie mit Rekonvaleszentenplasma (RKP, das Plasma „Genesener“) wird in der wissenschaftlichen Literatur kontrovers diskutiert. Das PEI empfiehlt daher, die Behandlung mit COVID-19-RKP im Rahmen von klinischen [Prüfungen](#) durchzuführen, um weitere Erkenntnisse zu gewinnen. Derzeit liegt eine klinische [Prüfung](#), zur Wirksamkeit und Verträglichkeit schwer Erkrankter zur Genehmigung vor. Für eine Anwendung außerhalb von klinischen [Prüfungen](#) sowie für die Verwendung von COVID-19-RKP als Ausgangsmaterial für die Herstellung von spezifischen Immunglobulinen, hat das PEI zusammen mit dem RKI Kriterien erarbeitet, die in den nächsten Tagen auf der Internetseite des PEI veröffentlicht werden.
6. Remdesivir ist ein Wirkstoff, der für die Behandlung von Ebola-Patienten entwickelt wurde [und](#) in Testreihen ebenfalls eine Aktivität gegen das neue Coronavirus SARS-CoV-2 gezeigt [hatte](#). [Weltweit wurden Studien mit Remdesivir zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit an Patientinnen und Patienten mit COVID-19 durchgeführt.](#) In Deutschland [wurden insgesamt vier klinische Prüfungen mit Remdesivir genehmigt und durchgeführt.](#) [Am 3. Juli 2020 erhielt Remdesivir unter dem Arzneimittelnamen Veklury® durch die Europäische Kommission eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union für die Behandlung von COVID-19](#)

bei Erwachsenen und Jugendlichen im Altern von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert.

7. Derzeit werden auf EU-Ebene vielversprechende Ergebnisse aus klinischen Studien zur Anwendung des bekannten Wirkstoffs Dexamethason bei COVID-19 bewertet. In Kürze werden EU-weit gültige Empfehlungen zu der Substanz für die Behandlung von COVID-19-Patientinnen und -Patienten erwartet.

Kommentiert [WS4]: Dieser Absatz steht identisch im Wortlaut schon in der Einleitung. Sollte man ihn ggf. an der einen oder anderen Stelle streichen oder kürzen?

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
CC: <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 04.01.2021 15:19:39
Betreff: Bericht: "Bitte um fachliche Bewertung des beschriebenen
Verfahrens (PPD) zur Desinfektion des Mund-Nasen-Raums"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß

Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 04.01.2021

GESCHZ 3.01-2020-115506

Bitte um fachliche Bewertung des beschriebenen Verfahrens (PPD) zur Desinfektion des Mund-Nasen-Raums

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 17.12.2020

Berichtersteller/in: [REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrem Erlass vom 17. Dezember 2020 bitten Sie um eine Einstufung und Bewertung der in der Anlage vorgeschlagenen "Photophysikalischen Mund-Nase-Desinfektion zur Eindämmung der Corona Pandemie".

In unserem Bericht vom 24. März 2020 legte das BfArM dar, dass eine therapeutische Wirksamkeit des o. g. Verfahrens bei der Anwendung gegen SARS-CoV-2 nicht belegt ist. Bei dem in der beigefügten E-Mail von Herrn Dr. Hans Albrecht vom 25. Oktober 2020 als photophysikalische Desinfektion (PPD) beschriebenen Verfahren handelt es sich um dasselbe Verfahren wie das im Erlass vom 17. März 2020 noch als phototechnisch bzw. photodynamisch beschriebene „Photolase“-Verfahren zur Therapie von Corona-Infizierten. Wie in der Erlassantwort vom 24. März 2020 beschrieben, handelt es sich nach derzeitigem Erkenntnisstand bei dem o. g. Verfahren zweifelsfrei nicht um ein rein physikalisches Verfahren und somit nicht um ein Medizinprodukt, sondern aufgrund der pharmakologischen Wirkung des eingesetzten Methylenblaus eindeutig um ein Arzneimittel, was die entsprechenden Implikationen zum Wirksamkeitsnachweis, etc. nach sich zieht. Das BfArM verwendet daher im Folgenden den Begriff der photodynamischen Therapie (PDT).

Hinsichtlich der von Dr. Albrecht wiederholt als Beleg für die Wichtigkeit der oralen Desinfektion zitierten Aussagen von Herrn Prof. Zastrow in der BILD-Zeitung und anderen Medien möchte das BfArM anmerken, dass die Behauptungen von Prof. Zastrow, dass die Desinfektion des Mundraumes effektiv vor einer Infektion schützen könne, weiterhin unbelegt sind.

Seit o. g. Bericht vom 24. März 2020 sind dem BfArM keine wesentlichen neuen Daten zur Kenntnis gelangt, die auf eine Wirksamkeit der PDT bei der Prophylaxe und Therapie von SARS-CoV-2 Infektionen hindeuten. Auch die in der beigefügten E-Mail angesprochene Wirkung gegen bovine Coronaviren sind nach Kenntnis des BfArM bisher nicht in Form einer Publikation erschienen.

Bereits im o. g. Erlass erwähnten Beratungsgespräch zur Nutzung einer antimikrobiellen photodynamischen Therapie gegen COVID-19, welches am 11. Mai 2020 stattfand, berichtete der Geschäftsführer der Fa. Photolase Europe von einer Wirkung gegen bovine Coronaviren. Selbst das Vorliegen der o. g. *in vitro* Untersuchungen in Form einer Publikation und der Nachweis der *in vitro* Wirksamkeit an SARS-CoV2 wären nur allererste Schritte, um mit dem gegenständlichen Produkt/Verfahren eine Zulassung als Arzneimittel zu erlangen. Das BfArM weist darauf hin, dass Untersuchungen an bovinen Coronaviren und deren theoretische Übertragbarkeit auf SARS-CoV-2 nicht ausreichend sind, um die Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 zu belegen. Hinsichtlich einer Anwendung im Tiermodell oder gar am Patienten werden diese Nachweise den zuständigen Ethik-Kommissionen und dem BfArM im Rahmen eines Verfahrens nach § 42 AMG nicht ausreichen. Weiterhin wurde dem Antragsteller im o. g. Beratungsgespräch erläutert, dass die Zulassung des Produkts als Arzneimittel die Durchführung von klinischen Studien zwingend voraussetzt.

Darüber hinaus erscheint dem BfArM auch aufgrund der geplanten Applikation des Methylenblaus im Oropharynx mittels eigens entwickelter Sprühdüse nicht unwahrscheinlich, dass *in vitro* Beobachtungen und die verwendeten Konzentrationen nicht auf die Anwendung am lebenden Patienten übertragbar sind. Über die Entwicklung des Lasers und dem Zusammenspiel mit Methylenblau hinaus wäre ebenfalls zu prüfen, welche Tests und Genehmigungen für die Anwendung des Applikators zum Einbringen der Methylenblaulösung in den Rachenraum benötigt werden. Nach Kenntnis des BfArM sind bisher keine *in vitro*, präklinische oder klinische Studien zur Wirksamkeit der PDT bei SARS-CoV-2 publiziert.

Wissenschaftler der Marburger Universität und der Technischen Hochschule Mittelhessen in Gießen planen Berichten zur Folge die PDT in Kombination mit injiziertem Vitamin B2 bei SARS-COV-2 infizierten Patienten einzusetzen¹. Eine Reihe von publizierten Reviews postulieren das Potenzial der PDT zur Prävention und Therapie von COVID-19, Ergebnisse zu diesen theoretischen Überlegungen sind allerdings bisher nach Kenntnis des BfArM nicht publiziert.

Zusammenfassend findet sich das oben beschriebene Verfahren in einem sehr frühen Entwicklungsstadium.

¹ <https://healthcare-mittelhessen.eu/mit-laserlicht-gegen-covid-19>

Das BfArM sieht das Verfahren weiterhin grundsätzlich als geeignet an, zu einer möglichen Therapie von SARS-CoV-2- und anderen Infektionen entwickelt zu werden. Aufgrund der benötigten Zeit von der Entwicklung bis zur Zulassung als Arzneimittel und dem seit März 2020 nahezu unveränderten Kenntnisstand geht das BfArM allerdings nicht davon aus, dass die PDT für die Bekämpfung der aktuellen Corona-Pandemie eine wesentliche Rolle spielen kann.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 04.01.2021

GESCHZ

3.01-2020-115506

Bitte um fachliche Bewertung des beschriebenen Verfahrens (PPD) zur Desinfektion des Mund-Nasen-Raums

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 17.12.2020

Berichterstatter/in:

In Ihrem Erlass vom 17. Dezember 2020 bitten Sie um eine Einstufung und Bewertung der in der Anlage vorgeschlagenen "Photophysikalischen Mund-Nase-Desinfektion zur Eindämmung der Corona Pandemie".

In unserem Bericht vom 24. März 2020 legte das BfArM dar, dass eine therapeutische Wirksamkeit des o. g. Verfahrens bei der Anwendung gegen SARS-CoV-2 nicht belegt ist. Bei dem in der beigelegten E-Mail von Herrn Dr. Hans Albrecht vom 25. Oktober 2020 als photophysikalische Desinfektion (PPD) beschriebenen Verfahren handelt es sich um dasselbe Verfahren wie das im Erlass vom 17. März 2020 noch als phototechnisch bzw. photodynamisch beschriebene „Photolase“-Verfahren zur Therapie von Corona-Infizierten. Wie in der Erlassantwort vom 24. März 2020 beschrieben, handelt es sich nach derzeitigem Erkenntnisstand bei dem o. g. Verfahren zweifelsfrei nicht um ein rein physikalisches Verfahren und somit nicht um ein Medizinprodukt, sondern aufgrund der pharmakologischen Wirkung des eingesetzten Methylenblaus eindeutig um ein Arzneimittel, was die entsprechenden Implikationen zum Wirksamkeitsnachweis, etc. nach sich zieht. Das BfArM verwendet daher im Folgenden den Begriff der photodynamischen Therapie (PDT).

Hinsichtlich der von Dr. Albrecht wiederholt als Beleg für die Wichtigkeit der oralen Desinfektion zitierten Aussagen von Herrn Prof. Zastrow in der BILD-Zeitung und anderen Medien möchte das BfArM anmerken, dass die Behauptungen von Prof. Zastrow, dass die Desinfektion des Mundraumes effektiv vor einer Infektion schützen könne, weiterhin unbelegt sind.

Seit o. g. Bericht vom 24. März 2020 sind dem BfArM keine wesentlichen neuen Daten zur Kenntnis gelangt, die auf eine Wirksamkeit der PDT bei der Prophylaxe und Therapie von SARS-CoV-2 Infektionen hindeuten. Auch die in der beigefügten E-Mail angesprochene Wirkung gegen bovine Coronaviren sind nach Kenntnis des BfArM bisher nicht in Form einer Publikation erschienen.

Bereits im o. g. Erlass erwähnten Beratungsgespräch zur Nutzung einer antimikrobiellen photodynamischen Therapie gegen COVID-19, welches am 11. Mai 2020 stattfand, berichtete der Geschäftsführer der Fa. Photolase Europe von einer Wirkung gegen bovine Coronaviren. Selbst das Vorliegen der o. g. *in vitro* Untersuchungen in Form einer Publikation und der Nachweis der *in vitro* Wirksamkeit an SARS-CoV2 wären nur allererste Schritte, um mit dem gegenständlichen Produkt/Verfahren eine Zulassung als Arzneimittel zu erlangen. Das BfArM weist darauf hin, dass Untersuchungen an bovinen Coronaviren und deren theoretische Übertragbarkeit auf SARS-CoV-2 nicht ausreichend sind, um die Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 zu belegen. Hinsichtlich einer Anwendung im Tiermodell oder gar am Patienten werden diese Nachweise den zuständigen Ethik-Kommissionen und dem BfArM im Rahmen eines Verfahrens nach § 42 AMG nicht ausreichen. Weiterhin wurde dem Antragsteller im o. g. Beratungsgespräch erläutert, dass die Zulassung des Produkts als Arzneimittel die Durchführung von klinischen Studien zwingend voraussetzt.

Darüber hinaus erscheint dem BfArM auch aufgrund der geplanten Applikation des Methylenblaus im Oropharynx mittels eigens entwickelter Sprühdüse nicht unwahrscheinlich, dass *in vitro* Beobachtungen und die verwendeten Konzentrationen nicht auf die Anwendung am lebenden Patienten übertragbar sind. Über die Entwicklung des Lasers und dem Zusammenspiel mit Methylenblau hinaus wäre ebenfalls zu prüfen, welche Tests und Genehmigungen für die Anwendung des Applikators zum Einbringen der Methylenblaulösung in den Rachenraum benötigt werden. Nach Kenntnis des BfArM sind bisher keine *in vitro*, präklinische oder klinische Studien zur Wirksamkeit der PDT bei SARS-CoV-2 publiziert.

Wissenschaftler der Marburger Universität und der Technischen Hochschule Mittelhessen in Gießen planen Berichten zur Folge die PDT in Kombination mit injiziertem Vitamin B2 bei SARS-COV-2 infizierten Patienten einzusetzen¹. Eine Reihe von publizierten Reviews postulieren das Potenzial der PDT zur Prävention und Therapie von COVID-19, Ergebnisse zu diesen theoretischen Überlegungen sind allerdings bisher nach Kenntnis des BfArM nicht publiziert.

Zusammenfassend findet sich das oben beschriebene Verfahren in einem sehr frühen Entwicklungsstadium.

¹ <https://healthcare-mittelhessen.eu/mit-laserlicht-gegen-covid-19>

Das BfArM sieht das Verfahren weiterhin grundsätzlich als geeignet an, zu einer möglichen Therapie von SARS-CoV-2- und anderen Infektionen entwickelt zu werden. Aufgrund der benötigten Zeit von der Entwicklung bis zur Zulassung als Arzneimittel und dem seit März 2020 nahezu unveränderten Kenntnisstand geht das BfArM allerdings nicht davon aus, dass die PDT für die Bekämpfung der aktuellen Corona-Pandemie eine wesentliche Rolle spielen kann.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: 'recoord@zepai.de' <recoord@zepai.de>
CC: 1 BfArM <1@bfarm.de>; 13 <13@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 04.11.2024 16:22:21
Betreff: Bericht: "Bitte um Zuarbeit für HERA Anfrage"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o.g. Betreff.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

■■■■■■■■■■

Leitungsbüro
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Dienstsitz Bonn

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Telefon: +49 (0)228 99 307-3218
Fax: +49 (0)228 99 307-5514
E-Mail: ■■■■■■■■■■@bfarm.de / leitung@bfarm.de
Internet: <http://www.bfarm.de>

Das BfArM ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG).



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)
Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
ZEPAI I Regulatory Coordination
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 04.11.2024

GESCHZ 13-2024-42470

Bitte um Zuarbeit für HERA Anfrage

Ihre Zeichen und Nachricht vom: ZEPEI PEI vom 30.10.2024

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wie erbeten, äußern wir uns zu erfragten Beiträgen wie folgt.

I.) **Aktueller wissenschaftlicher Sachstand zur Arzneimittelzulassung Paxlovid**

Paxlovid besteht aus den zwei Wirkstoffen Nirmatrelvir und Ritonavir und erlangte in der EU eine vorläufige Zulassung am 28. Januar 2022 und schließlich eine vollständige Zulassung am 24. Februar 2023 für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (1).

Als Wirkmechanismus ist eine Inhibition der SARS-CoV-2-Hauptprotease (M^{pro}) durch den Wirkstoff Nirmatrelvir beschrieben, wodurch die Virusreplikation verhindert wird. Der zweite Wirkstoff Ritonavir hemmt den Abbau von Nirmatrelvir und sorgt somit für ausreichend hohe Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir. Die gleichzeitige Einnahme von Ritonavir ist eine der Limitierungen für den Einsatz von Paxlovid, da Ritonavir nicht nur die Plasmakonzentration von Nirmatrelvir erhöht, sondern auch die Level einer langen Liste von Wirkstoffen. Insbesondere in der Zielpopulation von oftmals älteren Patienten ist eine Co-Medikation mit Wirkstoffen die von Ritonavir beeinflusst werden potentiell präsent, wodurch der Einsatz von Paxlovid hier kontraindiziert oder nur unter besonderen Umständen möglich ist. Aktuell ist Paxlovid die einzige zugelassene orale Therapie für die Behandlung von COVID-19.

Die zur Zulassung von Paxlovid führenden Daten wurden u.a. in der EPIC-HR-Studie (2) erlangt. Hier wurde gezeigt, dass Paxlovid eine COVID-19-bedingte Hospitalisierung und die Mortalität von Teilnehmern mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant senken konnte.

Ein Vorteil der Behandlung mit Paxlovid in anderen Populationen konnte bisher nicht gezeigt werden. So konnte eine nachfolgende Studie, welche im April 2024 veröffentlicht wurde, keinen Nutzen einer Paxlovid-Behandlung bei Patienten feststellen, die ein nur geringes bis moderates Risiko besitzen schwer zu erkranken (3). Paxlovid wurde auch dahingehend überprüft, ob eine Behandlung nach einem Kontakt mit einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person post-expositionsprophylaktisch eingesetzt werden kann. Allerdings zeigte eine Studie (3), dass eine Paxlovid-Behandlung über 5 oder 10 Tage nicht zu einer signifikanten Reduktion des Risikos einer symptomatischen SARS-Cov-2-Infektion führte.

Seit der Zulassung von Paxlovid hat sich die Virusvarianten-Landschaft erheblich verändert, aktuell ist die Omicron-Virusvariante vorherrschend. In der wissenschaftlichen Literatur beschriebene Daten (4) zeigen, dass Paxlovid auch gegen diese Virusvariante bzw. deren Subvarianten effektiv und sicher wirkt.

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es zurzeit widersprüchliche Daten, inwiefern eine Behandlung mit Paxlovid während der SARS-CoV-2-Infektion vor Long-COVID schützen kann (5, 6). Entsprechend der Definition der WHO beschreibt Long-COVID *das Fortbestehen oder die Entwicklung neuer Symptome drei Monate nach der ersten SARS-CoV-2-Infektion, wobei diese Symptome mindestens zwei Monate lang anhalten, ohne dass eine andere Erklärung vorliegt* (7). Eine großangelegte Initiative in den USA mit Namen RECOVER (Researching COVID to Enhance Recovery) des US National Institutes of Health (NIH) berichtet, dass in einer retrospektiven Studie eine Studienpopulation von ca. 165.000 Patienten mit Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf, die während ihrer Infektion mit Paxlovid behandelt wurden, eine im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit keiner Behandlung ein um ca. 12% reduziertes Risiko hat Long-COVID zu entwickeln (8, 9). Für eine Patientenpopulation mit Patienten die nur ein geringes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besitzen, konnte allerdings keine Risikoreduktion festgestellt werden. Hierbei ist festzuhalten, dass die Definition von Long-COVID nicht einheitlich ist und in verschiedenen Studien voneinander abweicht, wodurch die Ergebnisse beeinflusst werden können und nur schwer zu vergleichen sind.

Für Patienten mit bereits bestehendem Long-COVID ist zurzeit nicht klar, inwiefern eine Behandlung der Long-COVID Symptome mit Paxlovid erfolgreich sein kann. Es gibt vereinzelt Fallstudien die berichten, dass Patienten mit bestehender Long-COVID nach einer Behandlung mit Paxlovid über 5 Tage keine oder signifikant weniger Symptome haben (10). Eine zu dieser Thematik durchgeführte Studie an 155 Patienten konnte allerdings keinen Hinweis aufzeigen, dass eine Paxlovid-Behandlung Long-COVID Symptome signifikant verbessern kann (11). Eine

andere Publikation aus dem Oktober 2023 (13) beschreibt Daten des Veterans Health Administration aus den USA, in denen das Auftreten von Long-COVID nach einer Behandlung mit Paxlovid im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Behandlung beschrieben wird. Die Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von Long-COVID Symptomen zwischen beiden Gruppen.

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Datenlage bezüglich der Effektivität einer Prophylaxe von Long-COVID durch eine Behandlung mit Paxlovid während der Infektionsphase unklar ist. Die Ergebnisse divergieren und zeigen kein eindeutiges Bild. Bezüglich einer Therapie einer manifesten Long-COVID-Erkrankung sind keine aussagekräftigen Studienergebnisse bekannt, die auf einen Therapieerfolg hinweisen würden.

1. EPAR Paxlovid; Stand Februar 2023
2. Hammond et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:1397-408
3. Hammond et al, Oral Nirmatrelvir-Ritonavir as Postexposure Prophylaxis for Covid-19, *New England Journal of Medicine*, 391, 3, (224-234), (2024)
4. SmPC Paxlovid; Stand der Information: September 2024
5. Fung KW, Baye F, Baik SH, McDonald CJ. Nirmatrelvir and Molnupiravir and Post-COVID-19 Condition in Older Patients. *JAMA Intern Med*. Published online October 23, 2023
6. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post-COVID-19 Condition. *JAMA Intern Med*. 2023;183(6):554–564.
7. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
8. <https://recovercovid.org/>
9. Wang et al. Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir in Protecting Long COVID/ for Outpatient Adult Patients – A Large-Scale Observational Cohort Study from the RECOVER Initiative, 20 June 2024, PREPRINT (Version 1)
10. Geng et al. The Use of Nirmatrelvir-ritonavir in a Case of Breakthrough Long COVID. *ExplorRes Hypothesis Med*. 2023;8(4):394-396.
11. Geng et al. Nirmatrelvir-Ritonavir and Symptoms in Adults With Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: The STOP-PASC Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2024;184(9):1024–1034 Ioannou et al. Effectiveness of Nirmatrelvir-Ritonavir Against the Development of Post-COVID-19 Conditions Among U.S. Veterans: A Target Trial Emulation. *Ann Intern Med*. 2023 Nov;176(11):1486-1497.

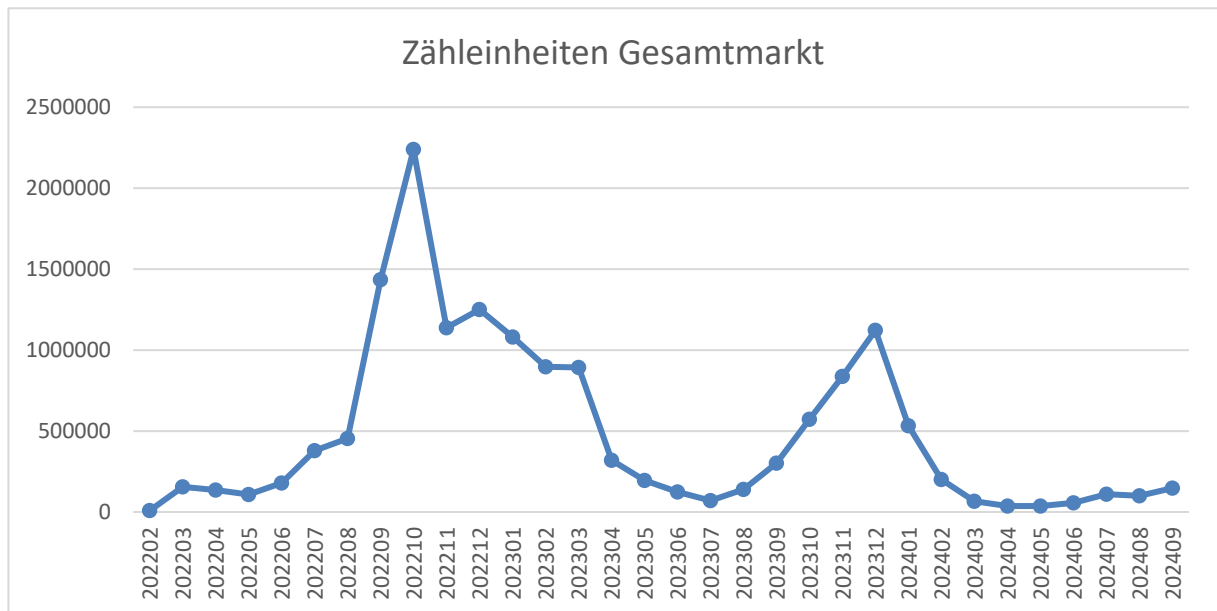


Abbildung 1: Marktentwicklung des Arzneimittels Paxlovid in Zähleinheiten pro Monat. (Quelle: IQVIA)

II.) Information zu aktuellen, künftigen oder historischen Lieferengpasssituationen

Uns liegen keine Informationen zu aktuellen, künftigen oder historischen Lieferengpasssituationen von Paxlovid in Deutschland vor. Die dem BfArM vorliegenden Marktdaten (Stand: 09/2024) zeigen, dass das in Rede stehende Arzneimittel vor allem während der Infektionssaison 2022/2023 und 2023/2024 nachgefragt wurde. In der beginnenden aktuellen Infektionssaison ist die Nachfrage im Vergleich zu den beiden vorhergehenden Saisons niedriger.

K. Broich

Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)
Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
ZEPAI I Regulatory Coordination
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 04.11.2024

GESCHZ 13-2024-42470

Bitte um Zuarbeit für HERA Anfrage

Ihre Zeichen und Nachricht vom: ZEPEI PEI vom 30.10.2024

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wie erbeten, äußern wir uns zu erfragten Beiträgen wie folgt.

I.) **Aktueller wissenschaftlicher Sachstand zur Arzneimittelzulassung Paxlovid**

Paxlovid besteht aus den zwei Wirkstoffen Nirmatrelvir und Ritonavir und erlangte in der EU eine vorläufige Zulassung am 28. Januar 2022 und schließlich eine vollständige Zulassung am 24. Februar 2023 für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (1).

Als Wirkmechanismus ist eine Inhibition der SARS-CoV-2-Hauptprotease (M^{pro}) durch den Wirkstoff Nirmatrelvir beschrieben, wodurch die Virusreplikation verhindert wird. Der zweite Wirkstoff Ritonavir hemmt den Abbau von Nirmatrelvir und sorgt somit für ausreichend hohe Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir. Die gleichzeitige Einnahme von Ritonavir ist eine der Limitierungen für den Einsatz von Paxlovid, da Ritonavir nicht nur die Plasmakonzentration von Nirmatrelvir erhöht, sondern auch die Level einer langen Liste von Wirkstoffen. Insbesondere in der Zielpopulation von oftmals älteren Patienten ist eine Co-Medikation mit Wirkstoffen die von Ritonavir beeinflusst werden potentiell präsent, wodurch der Einsatz von Paxlovid hier kontraindiziert oder nur unter besonderen Umständen möglich ist. Aktuell ist Paxlovid die einzige zugelassene orale Therapie für die Behandlung von COVID-19.

Die zur Zulassung von Paxlovid führenden Daten wurden u.a. in der EPIC-HR-Studie (2) erlangt. Hier wurde gezeigt, dass Paxlovid eine COVID-19-bedingte Hospitalisierung und die Mortalität von Teilnehmern mit mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant senken konnte.

Ein Vorteil der Behandlung mit Paxlovid in anderen Populationen konnte bisher nicht gezeigt werden. So konnte eine nachfolgende Studie, welche im April 2024 veröffentlicht wurde, keinen Nutzen einer Paxlovid-Behandlung bei Patienten feststellen, die ein nur geringes bis moderates Risiko besitzen schwer zu erkranken (3). Paxlovid wurde auch dahingehend überprüft, ob eine Behandlung nach einem Kontakt mit einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person post-expositionsprophylaktisch eingesetzt werden kann. Allerdings zeigte eine Studie (3), dass eine Paxlovid-Behandlung über 5 oder 10 Tage nicht zu einer signifikanten Reduktion des Risikos einer symptomatischen SARS-Cov-2-Infektion führte.

Seit der Zulassung von Paxlovid hat sich die Virusvarianten-Landschaft erheblich verändert, aktuell ist die Omicron-Virusvariante vorherrschend. In der wissenschaftlichen Literatur beschriebene Daten (4) zeigen, dass Paxlovid auch gegen diese Virusvariante bzw. deren Subvarianten effektiv und sicher wirkt.

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es zurzeit widersprüchliche Daten, inwiefern eine Behandlung mit Paxlovid während der SARS-CoV-2-Infektion vor Long-COVID schützen kann (5, 6). Entsprechend der Definition der WHO beschreibt Long-COVID *das Fortbestehen oder die Entwicklung neuer Symptome drei Monate nach der ersten SARS-CoV-2-Infektion, wobei diese Symptome mindestens zwei Monate lang anhalten, ohne dass eine andere Erklärung vorliegt* (7). Eine großangelegte Initiative in den USA mit Namen RECOVER (Researching COVID to Enhance Recovery) des US National Institutes of Health (NIH) berichtet, dass in einer retrospektiven Studie eine Studienpopulation von ca. 165.000 Patienten mit Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf, die während ihrer Infektion mit Paxlovid behandelt wurden, eine im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit keiner Behandlung ein um ca. 12% reduziertes Risiko hat Long-COVID zu entwickeln (8, 9). Für eine Patientenpopulation mit Patienten die nur ein geringes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besitzen, konnte allerdings keine Risikoreduktion festgestellt werden. Hierbei ist festzuhalten, dass die Definition von Long-COVID nicht einheitlich ist und in verschiedenen Studien voneinander abweicht, wodurch die Ergebnisse beeinflusst werden können und nur schwer zu vergleichen sind.

Für Patienten mit bereits bestehendem Long-COVID ist zurzeit nicht klar, inwiefern eine Behandlung der Long-COVID Symptome mit Paxlovid erfolgreich sein kann. Es gibt vereinzelt Fallstudien die berichten, dass Patienten mit bestehender Long-COVID nach einer Behandlung mit Paxlovid über 5 Tage keine oder signifikant weniger Symptome haben (10). Eine zu dieser Thematik durchgeführte Studie an 155 Patienten konnte allerdings keinen Hinweis aufzeigen, dass eine Paxlovid-Behandlung Long-COVID Symptome signifikant verbessern kann (11). Eine

andere Publikation aus dem Oktober 2023 (13) beschreibt Daten des Veterans Health Administration aus den USA, in denen das Auftreten von Long-COVID nach einer Behandlung mit Paxlovid im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Behandlung beschrieben wird. Die Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von Long-COVID Symptomen zwischen beiden Gruppen.

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Datenlage bezüglich der Effektivität einer Prophylaxe von Long-COVID durch eine Behandlung mit Paxlovid während der Infektionsphase unklar ist. Die Ergebnisse divergieren und zeigen kein eindeutiges Bild. Bezüglich einer Therapie einer manifesten Long-COVID-Erkrankung sind keine aussagekräftigen Studienergebnisse bekannt, die auf einen Therapieerfolg hinweisen würden.

1. EPAR Paxlovid; Stand Februar 2023
2. Hammond et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:1397-408
3. Hammond et al, Oral Nirmatrelvir-Ritonavir as Postexposure Prophylaxis for Covid-19, *New England Journal of Medicine*, 391, 3, (224-234), (2024)
4. SmPC Paxlovid; Stand der Information: September 2024
5. Fung KW, Baye F, Baik SH, McDonald CJ. Nirmatrelvir and Molnupiravir and Post-COVID-19 Condition in Older Patients. *JAMA Intern Med*. Published online October 23, 2023
6. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post-COVID-19 Condition. *JAMA Intern Med*. 2023;183(6):554–564.
7. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
8. <https://recovercovid.org/>
9. Wang et al. Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir in Protecting Long COVID/ for Outpatient Adult Patients – A Large-Scale Observational Cohort Study from the RECOVER Initiative, 20 June 2024, PREPRINT (Version 1)
10. Geng et al. The Use of Nirmatrelvir-ritonavir in a Case of Breakthrough Long COVID. *ExplorRes Hypothesis Med*. 2023;8(4):394-396.
11. Geng et al. Nirmatrelvir-Ritonavir and Symptoms in Adults With Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: The STOP-PASC Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2024;184(9):1024–1034 Ioannou et al. Effectiveness of Nirmatrelvir-Ritonavir Against the Development of Post-COVID-19 Conditions Among U.S. Veterans: A Target Trial Emulation. *Ann Intern Med*. 2023 Nov;176(11):1486-1497.

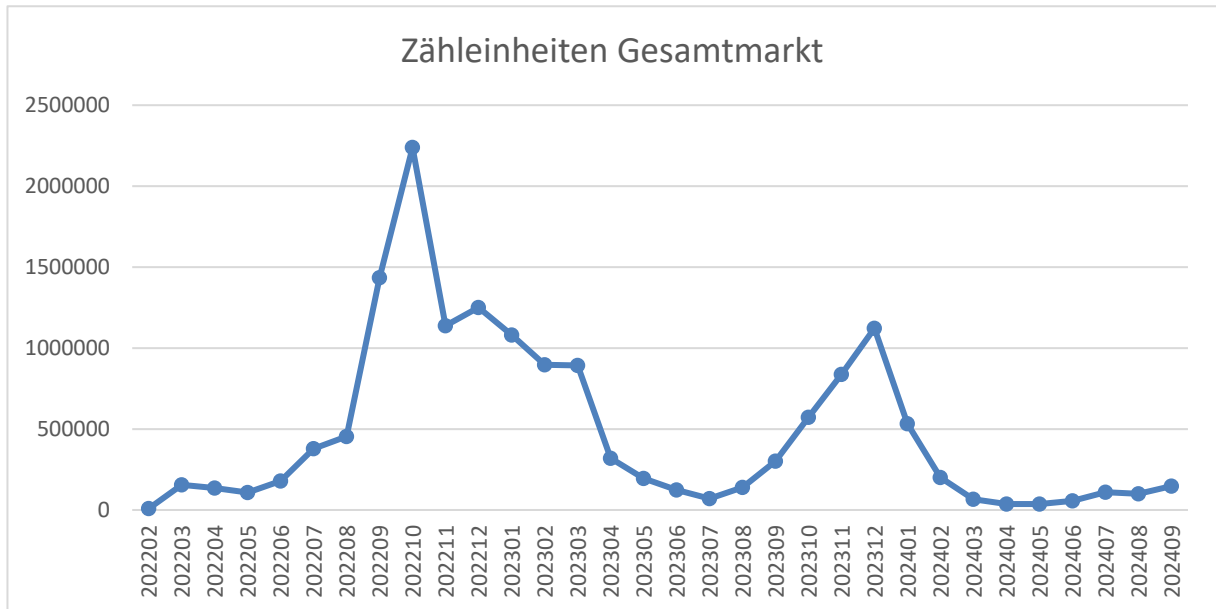


Abbildung 1: Marktentwicklung des Arzneimittels Paxlovid in Zähleinheiten pro Monat. (Quelle: IQVIA)

II.) Information zu aktuellen, künftigen oder historischen Lieferengpasssituationen

Uns liegen keine Informationen zu aktuellen, künftigen oder historischen Lieferengpasssituationen von Paxlovid in Deutschland vor. Die dem BfArM vorliegenden Marktdaten (Stand: 09/2024) zeigen, dass das in Rede stehende Arzneimittel vor allem während der Infektionssaison 2022/2023 und 2023/2024 nachgefragt wurde. In der beginnenden aktuellen Infektionssaison ist die Nachfrage im Vergleich zu den beiden vorhergehenden Saisons niedriger.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 4 BfArM
CC: <4@bfarm.de>; 6 BfArM <6@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>;
[REDACTED]@bfarm.de>
Gesendet am: 04.03.2020 15:36:47
Betreff: Bericht: "CHN-Protokoll der WHO - Diagnosis and Treatment
Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia - Bitte um
Bewertung"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 04.03.2020

GESCHZ 6-2020-55408

CHN-Protokoll der WHO „Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia“- Bitte um Bewertung

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 BMG vom 03.03.2020

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf obigen Erlass berichten wir wie folgt:

Das RKI hat am 3. März 2020 eine Einschätzung gegenüber dem BMG (per Email an Frau Dr. Ziegelmann) abgeben. Diese ist nachstehend eingefügt. Die Bewertung des BfArM fokussiert auf die Behandlungsempfehlungen mit antiviralen Medikamenten in Abschnitt VIII. des Dokuments, unter C. wir nehmen kurz Stellung zu weiteren derzeit diskutierten potentiellen Therapieansätzen.

Einschätzung des RKI

Das Protokoll ist aus unserer Sicht eine gute Zusammenfassung der wesentlichen Punkte in der Versorgung der betroffenen Patienten. Allerdings sind die verschiedenen Aspekte im Wesentlichen auf die Situation in China zugeschnitten und daher für eine Verteilung in Deutschland nicht geeignet. Hier noch einmal eine Auflistung der Kapitel zu den einzelnen angesprochenen Themenfeldern mit der jeweiligen konkreten Einschätzung:

1. Ätiologie/Epidemiologie (I, II), Übertragung

-> angepasst an Situation in China, bzw. durch verschiedene bereits erfolgte Veröffentlichungen bekannt.

2. klinisches Bild (Symptome, Labor, Bildgebung) (III)

-> im Prinzip alles soweit bekannt (auch aus verschiedenen bisher erfolgten Veröffentlichungen), und/oder auch bei den bisherigen deutschen Patienten gesehen worden
Isolationsmaßnahmen und stationäre Versorgung tlw. angepasst an Situation in China.

3. Falldefinitionen und Fallerkennung, Meldung (IV, VII)

-> angepasst an Situation in China.

4. klinische Versorgung der Patienten in den verschiedenen Krankheitsstufen, Differentialdiagnosen (V, VI, VIII)

-> im allgemeinen nichts, was über das hinausgeht, was an deutschen Kliniken durchgeführt wird, Hinweise zur Intensiv-Therapie, in spezieller Therapie die Nennung verschiedener Therapie-Optionen, die aber auch alle bekannt sind und verwendet würden, mit einer Ausnahme eines Virus-Medikamentes, welches aber außerhalb von China und Russland unseres Wissens nicht erhältlich ist. Die laufenden klinischen Studien mit Remdesivir sind nicht thematisiert. Auch Favipiravir wird nicht erwähnt.

5. Relativ großes Kapitel über TCM (auch VIII)

-> wird in deutscher Versorgung nicht standardisiert angewendet, sehr spezifisch für die Situation in China.

6. Entlass-Kriterien (IX)

-> analog den deutschen Entlassungs-Kriterien.

7. Empfehlung zur Nachsorge und ambulante Nach-Kontrolle (IX)

-> ist auch an die Situation in China angepasst, wird bisher in Deutschland noch nicht adressiert, würde in einer deutschen Empfehlung vermutlich mit aufgenommen werden.

8. weitere Themen wie Patiententransport und Verhinderung von nosokomialen Übertragungen (X, XI)

-> ebenfalls angepasst an Situation in China, bzw. Verlinkung zu weiteren Papieren.

Bericht des BfArM

A. Antivirale Therapeutika

Als antivirale Therapeutika empfiehlt das chinesische Dokument Interferon-Alpha, Lopinavir/Ritonavir (z. B. Kaletra® und Generika), Ribavirin ggf. Kombination mit Lopinavir/Ritonavir, Chloroquin, sowie Arbidol.

Interferon-Alpha (IFN- α , z.B. Intron A®)

IFN- α gehört zur Gruppe der Zytokine und wird von verschiedenen Zellen als Reaktion auf eine Virusinjektion mit dem Ziel freigesetzt, umgebende Zellen vor Virusinfektionen zu schützen. Auf dieser Basis wurde es experimentell bei verschiedenen Virusinfektionen und in der Behandlung verschiedener Tumore eingesetzt. IFN- α wurde früher in der Behandlung der chronischen Hepatitis C eingesetzt, heute kommt es noch sehr vereinzelt in der Behandlung der chronischen Hepatitis B zur Anwendung. Es laufen unseres Wissens zurzeit eine Reihe klinischer Prüfungen zum Teil in Kombination mit antiviralen Substanzen. Für den Einsatz bei COVID-19 gibt es derzeit keine Ergebnisse klinischer Prüfungen. Aufgrund fehlenden Wirkungsnachweises und des nicht unkritischen Nebenwirkungsprofils kann derzeit keine Empfehlung für eine Off-Label Use-Anwendung von IFN- α bei COVID-19 abgegeben werden.

Lopinavir/Ritonavir (z.B. Kaletra®)

Lopinavir ist ein Inhibitor der viralen HIV-Protease und wurde in fixer Kombination mit Ritonavir zur Behandlung der HIV-1-Infektion für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren 2001 in der EU zugelassen. Die Fixkombination Lopinavir/Ritonavir wird von der Fa. AbbVie unter dem Handelsnamen Kaletra® in der EU vertrieben. Aufgrund der raschen Metabolisierung von Lopinavir in Darm und Leber wird es mit dem Cytochrom-P450-Hemmstoff Ritonavir in fixer Kombination verabreicht. Lopinavir/Ritonavir wurde seitens der WHO Mitte Februar als ein *Kandidat für die weitere klinische Prüfung* priorisiert; auch darauf basierend erfolgt(e) z. B. in Deutschland die Anwendung bei COVID-19 Patienten im Rahmen individueller Heilversuche.

Aus dem STAKOB wird in mündlichen Berichten von einer erhöhten Inzidenz von Leberwerterhöhungen im Verlauf der Therapie mit Lopinavir/Ritonavir berichtet. Klare Belege für eine Wirksamkeit von Lopinavir/Ritonavir liegen nicht vor. Studienergebnisse werden aber in Kürze erwartet. Es gibt weder national noch seitens der US-CDC oder WHO offizielle Empfehlungen für die Anwendung von Lopinavir/Ritonavir bei COVID-19. Lediglich in China wird dies empfohlen, wobei die Grundlage hierfür nicht bekannt ist.

Ribavirin (Rebetol®, Generika)

Ribavirin ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C einschließlich Kindern ab 3 Jahren in Deutschland und vielen anderen Ländern zugelassen. Das synthetisch hergestellte Guanosin-Analogon interferiert mit der viralen RNA-Synthese und wirkt antiviral auf eine Reihe von Viren. Daher wird in anderen Ländern, teilweise im Off-Label Use, auch bei verschiedenen anderen Viruserkrankungen wie Lassa-Fieber, Krim-Kongo-Fieber, Venezuelanisches hämorrhagisches Fieber oder Hanta-Virus Infektionen eingesetzt. Derzeit gibt es keine hinreichend gesicherten Daten zur Wirksamkeit von Ribavirin in der Behandlung von COVID-19.

Die internationale Datenbank zu Klinischen Prüfungen clinicaltrials.gov verzeichnet zurzeit zwei Einträge zu klinischen Prüfungen mit Ribavirin bei Coronavirus-Infektionen; alle in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir. Daten aus der SARS-Epidemie 2002/2003 zeigen, dass der antivirale Effekt niedrig, die Toxizität von Ribavirin dagegen (zu) hoch war. Vor allem die mit der Anwendung verbundenen Anämien werden mit einer erhöhten Sterblichkeit bei den Patienten mit schwerem Atemwegssyndrom in Verbindung gebracht. Basierend auf den vorhandenen Daten, kann Ribavirin allein oder in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir nicht für die Behandlung von COVID-19 empfohlen werden.

Chloroquin (Resochin® und Generika)

Chloroquin-Phosphat ist ein Antimalaria-Mittel, welches zur Gruppe der 4-Aminochinoline gehört, die zur Malariabehandlung und Malariaprophylaxe geeignet sind und bei allen vier Malaria-Erregern (*Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* und *Plasmodium falciparum*) wirkt, sofern keine Resistenzen gegen Chloroquin vorliegen. Daneben ist Chloroquin in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen extraintestinale Amoebiasis wirksam und wird auch bei einigen Autoimmunerkrankungen, wie rheumatoider Arthritis, eingesetzt. Der Einsatz von Chloroquin bei COVID-19 in China erfolgt auf der Basis von präklinischen Zellkulturdaten. Ein Kurzaufsatz¹ (Letter) chinesischer Autoren in der japanischen Zeitschrift *BioScience Trends* berichtete am 19. Februar von einer Reihe von klinischen Multicenter-Prüfungen in China mit Chloroquin bei COVID-19. Die Autoren schlussfolgern: "Chloroquin [...] is shown to have apparent efficacy and acceptable safety against COVID-19 associated pneumonia in multicenter clinical trials conducted in China".

Aus der Veröffentlichung gehen keine Details zum Design der klinischen Studien, der Art der Kontrollen oder dem eingesetzten Therapieregime (Dosis und Dauer der Chloroquingabe) hervor. Auch sind die Charakteristika - der in die Studien eingeschlossenen Patienten - nicht bekannt (Ein- und Ausschlusskriterien). Insgesamt erfüllt diese Publikation daher nicht die Standards für wissenschaftliche Berichterstattung. Die hierin gemachten Aussagen sind nicht nachvollziehbar und daher sehr kritisch zu hinterfragen. Die Studienprüfpläne selbst finden sich derzeit nur in chinesischen Studienregistern. Die Qualität der Studien kann daher nicht beurteilt werden. Allein auf Basis der in-vitro Daten kann nicht von klinischer Wirksamkeit ausgegangen werden.

Umifenovir (Arbidol®)

Umifenovir (Handelsname Arbidol®) ist ein antiviral wirksames Arzneimittel zur Behandlung von Influenza Infektion und ist in Russland und China zugelassen.

¹ https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/advpub/0/advpub_2020.01047/_pdf/-char/en

Ein Nachahmerprodukt wird derzeit offenbar in China selbst hergestellt und befindet sich, zum Teil auch in Kombination mit anderen antiviralen Substanzen, dort in einigen klinischen Prüfungen. Die Rationale (z. B. in-vitro Daten) für diese Studien ist nicht bekannt. Derzeit kann nicht von klinischer Wirksamkeit ausgegangen werden.

B. Behandlung mit Ansätzen der Traditionellen Chinesischen Medizin

Die Empfehlungen zur Behandlung mit Ansätzen der Traditionellen Chinesischen Medizin beruhen auf der Zuordnung des Krankheitsbildes zu einer „Pest/Plage“, die von epidemischen pathogenen Faktoren verursacht wird. Dazu wird zum Beispiel bei bestätigten Fällen das Prinzip von Abkochungen zur „Lungenreinigung und Entgiftung verfolgt“. Es werden dazu verschiedene Kombinationen aus der Traditionellen Chinesischen Medizin eingesetzt, deren Anwendung auf der Tradition und Erfahrung der Traditionellen Chinesischen Medizin basiert. Die Kombinationen enthalten zumindest teilweise pflanzliche Stoffe, für die aus toxikologischer Sicht Risiken bestehen (z. B. Ephedra, Asarum, Aquilegia). Zur Diagnostik vorgesehene Anzeichen – wie z. B. „Hitze“ oder „Kälte“ sind in dieser Form in Deutschland nicht gebräuchlich.

Für die genannten Arzneimittel oder Rezepturen gibt es in Deutschland und der EU keine klinischen Studien, soweit bekannt liegen auch keine Daten aus klinischen Studien vor. Die Empfehlungen der State Administration TCM sind daher für eine Anwendung in Deutschland nicht geeignet.

C. Bewertung weiterer derzeit diskutierter antiviraler Therapieansätze

Darunavir/Cobicistat (u.a. Rezolsta®)

Die Fixkombination Darunavir/Cobicistat, die zur Therapie der HIV-1-Therapie zugelassen ist, wird in der Literatur zur Therapie von COVID-19 diskutiert. Es gibt keine in-vitro/Tier- oder systematisch erhobenen klinischen Daten. Eine klinische Studie mit der Fixkombination in China ist im internationalen Studienregister clinicaltrials.gov verzeichnet. Die Studie scheint derzeit noch nicht zu rekrutieren.

Favipiravir (Avigan®)

Favipiravir ist ein in Japan unter dem Handelsnamen Avigan® zugelassenes Virustatikum, das eine Zulassung unter Auflagen für die Behandlung pandemischer Influenza A und B-Infektionen erhalten hat. Gemäß Pressemitteilung habe Favipiravir eine zeitliche begrenzte Zulassung in China zur Therapie von COVID-19 erhalten. Recherchen bei EMA, WHO und international anerkannten Experten haben jedoch keine Informationen zur wissenschaftlichen Basis der Zulassung in China ergeben.

In-vitro Daten zeigen eine geringere Aktivität von Favipiravir gegen SARS-CoV-2 im Vergleich zu beispielsweise Remdesivir. Derzeit laufen klinische Studien mit Favipiravir in China bei COVID-19.

Camostat (Foipan®)

Camostat ist in Japan zur Behandlung der chronischen Pankreatitis und der postoperativen Refluxösophagitis zugelassen. Camostat ist ein oraler Protease-Inhibitor, der u. a. das Enzym *TMPRSS2* (*Transmembrane protease, serine 2*) hemmt. In einem jüngst in *Cell* vorab veröffentlichten Fachartikel konnte eine Deutsche Forschergruppe in-vitro nachweisen, dass Camostat durch Hemmung der zelluläre Serinprotease TMPRSS2 teilweise das Eindringen von SARS-CoV-2 Viren in humane Wirtszellen inhibiert. Untersuchungen im Tiermodell sind nicht bekannt. Es liegen derzeit keine Hinweise auf klinische Wirksamkeit bei COVID-19 vor. Auch sind weder klinischen Prüfungen in clinicaltrials.gov noch in der chinesischen Datenbank zu klinischen Prüfungen (ChiCTR) verzeichnet.

APN01 (GSK2586881)

APN01 ist ein nicht zugelassenes rekombinantes ACE2 (Angio-Converting-Enzyme 2), welches von der Fa. Apeiron (weiter-)entwickelt wird. ACE2 scheint eine wichtige Funktion beim Eintritt von SARS-CoV-2 in die humane Wirtszelle zu haben. 2017 wurden die Daten einer Phase II-Pilotstudie bei Erwachsenen mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) publiziert, die eine gute Verträglichkeit und einen Rückgang der Entzündungsparameter bei 10 untersuchten Patienten mit akutem Lungenversagen zeigte. Aus Pressemitteilungen (clinicaltrialsarena.com) ist zu entnehmen, dass die Universität von British Columbia eine randomisierte 2-armige klinische Prüfung mit APN01 bei 24 Patienten in China bei COVID-19 startet.

Remdesivir (GS-5734)

Remdesivir (GS-5734) ist ein Nukleotid-Prodrug mit antiviraler Aktivität gegen verschiedene RNA-Viren, einschließlich Filoviren (Ebola, Marburg), Coronaviren (MERS-CoV, SARS-CoV), Paramyxoviren (Masern, Nipah, Hendra) und Flaviviren welches von Gilead ursprünglich gegen Ebola entwickelt wurde. Das Arzneimittel befindet sich in der klinischen Entwicklung und ist in keinem Land zugelassen. Aufgrund der vorliegenden in-vitro und in-vivo Daten wird derzeit angenommen, dass Remdesivir klinisch in der Behandlung von an COVID-19 erkrankten Patienten wirksam sein könnte. Derzeit verzeichnet clinicaltrials.gov fünf klinische Prüfungen mit Remdesivir bei COVID-19. Daneben wird Remdesivir im Rahmen von Heilversuchen bei COVID-19 u. a. auch in Deutschland eingesetzt. Die Erfahrungen aus den Heilversuchen reichen für eine solide Beurteilung derzeit nicht aus, allerdings scheint die Anwendung von Remdesivir weitgehend sicher zu sein.

Neben anderen internationalen Studien u. a. des amerikanischen NIAID in Kooperation mit der University of Nebraska plant Gilead selbst zwei internationale klinische Prüfungen der Phase III. Es ist geplant, auch eine geringe Anzahl von deutschen Zentren an diesen klinischen Prüfungen zu beteiligen.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-3219
FAX +49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL leitung@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 04.03.2020

GESCHZ 6-2020-55408

CHN-Protokoll der WHO „Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia“- Bitte um Bewertung

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 BMG vom 03.03.2020

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf obigen Erlass berichten wir wie folgt:

Das RKI hat am 3. März 2020 eine Einschätzung gegenüber dem BMG (per Email an Frau Dr. Ziegelmann) abgeben. Diese ist nachstehend eingefügt. Die Bewertung des BfArM fokussiert auf die Behandlungsempfehlungen mit antiviralen Medikamenten in Abschnitt VIII. des Dokuments, unter C. wir nehmen kurz Stellung zu weiteren derzeit diskutierten potentiellen Therapieansätzen.

Einschätzung des RKI

Das Protokoll ist aus unserer Sicht eine gute Zusammenfassung der wesentlichen Punkte in der Versorgung der betroffenen Patienten. Allerdings sind die verschiedenen Aspekte im Wesentlichen auf die Situation in China zugeschnitten und daher für eine Verteilung in Deutschland nicht geeignet. Hier noch einmal eine Auflistung der Kapitel zu den einzelnen angesprochenen Themenfeldern mit der jeweiligen konkreten Einschätzung:

1. Ätiologie/Epidemiologie (I, II), Übertragung

-> angepasst an Situation in China, bzw. durch verschiedene bereits erfolgte Veröffentlichungen bekannt.

2. klinisches Bild (Symptome, Labor, Bildgebung) (III)

-> im Prinzip alles soweit bekannt (auch aus verschiedenen bisher erfolgten Veröffentlichungen), und/oder auch bei den bisherigen deutschen Patienten gesehen worden Isolationsmaßnahmen und stationäre Versorgung tlw. angepasst an Situation in China.

3. Falldefinitionen und Fallerkennung, Meldung (IV, VII)

-> angepasst an Situation in China.

4. klinische Versorgung der Patienten in den verschiedenen Krankheitsstufen, Differentialdiagnosen (V, VI, VIII)

-> im allgemeinen nichts, was über das hinausgeht, was an deutschen Kliniken durchgeführt wird, Hinweise zur Intensiv-Therapie, in spezieller Therapie die Nennung verschiedener Therapie-Optionen, die aber auch alle bekannt sind und verwendet würden, mit einer Ausnahme eines Virus-Medikamentes, welches aber außerhalb von China und Russland unseres Wissens nicht erhältlich ist. Die laufenden klinischen Studien mit Remdesivir sind nicht thematisiert. Auch Favipiravir wird nicht erwähnt.

5. Relativ großes Kapitel über TCM (auch VIII)

-> wird in deutscher Versorgung nicht standardisiert angewendet, sehr spezifisch für die Situation in China.

6. Entlass-Kriterien (IX)

-> analog den deutschen Entlassungs-Kriterien.

7. Empfehlung zur Nachsorge und ambulante Nach-Kontrolle (IX)

-> ist auch an die Situation in China angepasst, wird bisher in Deutschland noch nicht adressiert, würde in einer deutschen Empfehlung vermutlich mit aufgenommen werden.

8. weitere Themen wie Patiententransport und Verhinderung von nosokomialen Übertragungen (X, XI)

-> ebenfalls angepasst an Situation in China, bzw. Verlinkung zu weiteren Papieren.

Bericht des BfArM

A. Antivirale Therapeutika

Als antivirale Therapeutika empfiehlt das chinesische Dokument Interferon-Alpha, Lopinavir/Ritonavir (z. B. Kaletra® und Generika), Ribavirin ggf. Kombination mit Lopinavir/Ritonavir, Chloroquin, sowie Arbidol.

Interferon-Alpha (IFN- α , z.B. Intron A®)

IFN- α gehört zur Gruppe der Zytokine und wird von verschiedenen Zellen als Reaktion auf eine Virusinjektion mit dem Ziel freigesetzt, umgebende Zellen vor Virusinfektionen zu schützen. Auf dieser Basis wurde es experimentell bei verschiedenen Virusinfektionen und in der Behandlung verschiedener Tumore eingesetzt. IFN- α wurde früher in der Behandlung der chronischen Hepatitis C eingesetzt, heute kommt es noch sehr vereinzelt in der Behandlung der chronischen Hepatitis B zur Anwendung. Es laufen unseres Wissens zurzeit eine Reihe klinischer Prüfungen zum Teil in Kombination mit antiviralen Substanzen. Für den Einsatz bei COVID-19 gibt es derzeit keine Ergebnisse klinischer Prüfungen. Aufgrund fehlenden Wirkungsnachweises und des nicht unkritischen Nebenwirkungsprofils kann derzeit keine Empfehlung für eine Off-Label Use-Anwendung von IFN- α bei COVID-19 abgegeben werden.

Lopinavir/Ritonavir (z.B. Kaletra®)

Lopinavir ist ein Inhibitor der viralen HIV-Protease und wurde in fixer Kombination mit Ritonavir zur Behandlung der HIV-1-Infektion für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren 2001 in der EU zugelassen. Die Fixkombination Lopinavir/Ritonavir wird von der Fa. AbbVie unter dem Handelsnamen Kaletra® in der EU vertrieben. Aufgrund der raschen Metabolisierung von Lopinavir in Darm und Leber wird es mit dem Cytochrom-P450-Hemmstoff Ritonavir in fixer Kombination verabreicht. Lopinavir/Ritonavir wurde seitens der WHO Mitte Februar als ein *Kandidat für die weitere klinische Prüfung* priorisiert; auch darauf basierend erfolgt(e) z. B. in Deutschland die Anwendung bei COVID-19 Patienten im Rahmen individueller Heilversuche.

Aus dem STAKOB wird in mündlichen Berichten von einer erhöhten Inzidenz von Leberwerterhöhungen im Verlauf der Therapie mit Lopinavir/Ritonavir berichtet. Klare Belege für eine Wirksamkeit von Lopinavir/Ritonavir liegen nicht vor. Studienergebnisse werden aber in Kürze erwartet. Es gibt weder national noch seitens der US-CDC oder WHO offizielle Empfehlungen für die Anwendung von Lopinavir/Ritonavir bei COVID-19. Lediglich in China wird dies empfohlen, wobei die Grundlage hierfür nicht bekannt ist.

Ribavirin (Rebetol®, Generika)

Ribavirin ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C einschließlich Kindern ab 3 Jahren in Deutschland und vielen anderen Ländern zugelassen. Das synthetisch hergestellte Guanosin-Analogon interferiert mit der viralen RNA-Synthese und wirkt antiviral auf eine Reihe von Viren. Daher wird in anderen Ländern, teilweise im Off-Label Use, auch bei verschiedenen anderen Viruserkrankungen wie Lassa-Fieber, Krim-Kongo-Fieber, Venezuelanisches hämorrhagisches Fieber oder Hanta-Virus Infektionen eingesetzt. Derzeit gibt es keine hinreichend gesicherten Daten zur Wirksamkeit von Ribavirin in der Behandlung von COVID-19.

Die internationale Datenbank zu Klinischen Prüfungen clinicaltrials.gov verzeichnet zurzeit zwei Einträge zu klinischen Prüfungen mit Ribavirin bei Coronavirus-Infektionen; alle in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir. Daten aus der SARS-Epidemie 2002/2003 zeigen, dass der antivirale Effekt niedrig, die Toxizität von Ribavirin dagegen (zu) hoch war. Vor allem die mit der Anwendung verbundenen Anämien werden mit einer erhöhten Sterblichkeit bei den Patienten mit schwerem Atemwegssyndrom in Verbindung gebracht. Basierend auf den vorhandenen Daten, kann Ribavirin allein oder in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir nicht für die Behandlung von COVID-19 empfohlen werden.

Chloroquin (Resochin® und Generika)

Chloroquin-Phosphat ist ein Antimalaria-Mittel, welches zur Gruppe der 4-Aminochinoline gehört, die zur Malariabehandlung und Malariaprophylaxe geeignet sind und bei allen vier Malaria-Erregern (*Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* und *Plasmodium falciparum*) wirkt, sofern keine Resistenzen gegen Chloroquin vorliegen. Daneben ist Chloroquin in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen extraintestinale Amoebiasis wirksam und wird auch bei einigen Autoimmunerkrankungen, wie rheumatoider Arthritis, eingesetzt. Der Einsatz von Chloroquin bei COVID-19 in China erfolgt auf der Basis von präklinischen Zellkulturdaten. Ein Kurzaufsatz¹ (Letter) chinesischer Autoren in der japanischen Zeitschrift *BioScience Trends* berichtete am 19. Februar von einer Reihe von klinischen Multicenter-Prüfungen in China mit Chloroquin bei COVID-19. Die Autoren schlussfolgern: "Chloroquin [...] is shown to have apparent efficacy and acceptable safety against COVID-19 associated pneumonia in multicenter clinical trials conducted in China".

Aus der Veröffentlichung gehen keine Details zum Design der klinischen Studien, der Art der Kontrollen oder dem eingesetzten Therapieregime (Dosis und Dauer der Chloroquingabe) hervor. Auch sind die Charakteristika - der in die Studien eingeschlossenen Patienten - nicht bekannt (Ein- und Ausschlusskriterien). Insgesamt erfüllt diese Publikation daher nicht die Standards für wissenschaftliche Berichterstattung. Die hierin gemachten Aussagen sind nicht nachvollziehbar und daher sehr kritisch zu hinterfragen. Die Studienprüfpläne selbst finden sich derzeit nur in chinesischen Studienregistern. Die Qualität der Studien kann daher nicht beurteilt werden. Allein auf Basis der in-vitro Daten kann nicht von klinischer Wirksamkeit ausgegangen werden.

Umifenovir (Arbidol®)

Umifenovir (Handelsname Arbidol®) ist ein antiviral wirksames Arzneimittel zur Behandlung von Influenza Infektion und ist in Russland und China zugelassen.

¹ https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/advpub/0/advpub_2020.01047/_pdf/-char/en

Ein Nachahmerprodukt wird derzeit offenbar in China selbst hergestellt und befindet sich, zum Teil auch in Kombination mit anderen antiviralen Substanzen, dort in einigen klinischen Prüfungen. Die Rationale (z. B. in-vitro Daten) für diese Studien ist nicht bekannt. Derzeit kann nicht von klinischer Wirksamkeit ausgegangen werden.

B. Behandlung mit Ansätzen der Traditionellen Chinesischen Medizin

Die Empfehlungen zur Behandlung mit Ansätzen der Traditionellen Chinesischen Medizin beruhen auf der Zuordnung des Krankheitsbildes zu einer „Pest/Plage“, die von epidemischen pathogenen Faktoren verursacht wird. Dazu wird zum Beispiel bei bestätigten Fällen das Prinzip von Abkochungen zur „Lungenreinigung und Entgiftung verfolgt“. Es werden dazu verschiedene Kombinationen aus der Traditionellen Chinesischen Medizin eingesetzt, deren Anwendung auf der Tradition und Erfahrung der Traditionellen Chinesischen Medizin basiert. Die Kombinationen enthalten zumindest teilweise pflanzliche Stoffe, für die aus toxikologischer Sicht Risiken bestehen (z. B. Ephedra, Asarum, Aquilegia). Zur Diagnostik vorgesehene Anzeichen – wie z. B. „Hitze“ oder „Kälte“ sind in dieser Form in Deutschland nicht gebräuchlich.

Für die genannten Arzneimittel oder Rezepturen gibt es in Deutschland und der EU keine klinischen Studien, soweit bekannt liegen auch keine Daten aus klinischen Studien vor. Die Empfehlungen der State Administration TCM sind daher für eine Anwendung in Deutschland nicht geeignet.

C. Bewertung weiterer derzeit diskutierter antiviraler Therapieansätze

Darunavir/Cobicistat (u.a. Rezolsta®)

Die Fixkombination Darunavir/Cobicistat, die zur Therapie der HIV-1-Therapie zugelassen ist, wird in der Literatur zur Therapie von COVID-19 diskutiert. Es gibt keine in-vitro/Tier- oder systematisch erhobenen klinischen Daten. Eine klinische Studie mit der Fixkombination in China ist im internationalen Studienregister clinicaltrials.gov verzeichnet. Die Studie scheint derzeit noch nicht zu rekrutieren.

Favipiravir (Avigan®)

Favipiravir ist ein in Japan unter dem Handelsnamen Avigan® zugelassenes Virustatikum, das eine Zulassung unter Auflagen für die Behandlung pandemischer Influenza A und B-Infektionen erhalten hat. Gemäß Pressemitteilung habe Favipiravir eine zeitliche begrenzte Zulassung in China zur Therapie von COVID-19 erhalten. Recherchen bei EMA, WHO und international anerkannten Experten haben jedoch keine Informationen zur wissenschaftlichen Basis der Zulassung in China ergeben.

In-vitro Daten zeigen eine geringere Aktivität von Favipiravir gegen SARS-CoV-2 im Vergleich zu beispielsweise Remdesivir. Derzeit laufen klinische Studien mit Favipiravir in China bei COVID-19.

Camostat (Foipan®)

Camostat ist in Japan zur Behandlung der chronischen Pankreatitis und der postoperativen Refluxösophagitis zugelassen. Camostat ist ein oraler Protease-Inhibitor, der u. a. das Enzym *TMPRSS2* (*Transmembrane protease, serine 2*) hemmt. In einem jüngst in *Cell* vorab veröffentlichten Fachartikel konnte eine Deutsche Forschergruppe in-vitro nachweisen, dass Camostat durch Hemmung der zelluläre Serinprotease TMPRSS2 teilweise das Eindringen von SARS-CoV-2 Viren in humane Wirtszellen inhibiert. Untersuchungen im Tiermodell sind nicht bekannt. Es liegen derzeit keine Hinweise auf klinische Wirksamkeit bei COVID-19 vor. Auch sind weder klinischen Prüfungen in clinicaltrials.gov noch in der chinesischen Datenbank zu klinischen Prüfungen (ChiCTR) verzeichnet.

APN01 (GSK2586881)

APN01 ist ein nicht zugelassenes rekombinantes ACE2 (Angio-Converting-Enzyme 2), welches von der Fa. Apeiron (weiter-)entwickelt wird. ACE2 scheint eine wichtige Funktion beim Eintritt von SARS-CoV-2 in die humane Wirtszelle zu haben. 2017 wurden die Daten einer Phase II-Pilotstudie bei Erwachsenen mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) publiziert, die eine gute Verträglichkeit und einen Rückgang der Entzündungsparameter bei 10 untersuchten Patienten mit akutem Lungenversagen zeigte. Aus Pressemitteilungen (clinicaltrialsarena.com) ist zu entnehmen, dass die Universität von British Columbia eine randomisierte 2-armige klinische Prüfung mit APN01 bei 24 Patienten in China bei COVID-19 startet.

Remdesivir (GS-5734)

Remdesivir (GS-5734) ist ein Nukleotid-Prodrug mit antiviraler Aktivität gegen verschiedene RNA-Viren, einschließlich Filoviren (Ebola, Marburg), Coronaviren (MERS-CoV, SARS-CoV), Paramyxoviren (Masern, Nipah, Hendra) und Flaviviren welches von Gilead ursprünglich gegen Ebola entwickelt wurde. Das Arzneimittel befindet sich in der klinischen Entwicklung und ist in keinem Land zugelassen. Aufgrund der vorliegenden in-vitro und in-vivo Daten wird derzeit angenommen, dass Remdesivir klinisch in der Behandlung von an COVID-19 erkrankten Patienten wirksam sein könnte. Derzeit verzeichnet clinicaltrials.gov fünf klinische Prüfungen mit Remdesivir bei COVID-19. Daneben wird Remdesivir im Rahmen von Heilversuchen bei COVID-19 u. a. auch in Deutschland eingesetzt. Die Erfahrungen aus den Heilversuchen reichen für eine solide Beurteilung derzeit nicht aus, allerdings scheint die Anwendung von Remdesivir weitgehend sicher zu sein.

Neben anderen internationalen Studien u. a. des amerikanischen NIAID in Kooperation mit der University of Nebraska plant Gilead selbst zwei internationale klinische Prüfungen der Phase III. Es ist geplant, auch eine geringe Anzahl von deutschen Zentren an diesen klinischen Prüfungen zu beteiligen.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>
32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
CC: [REDACTED]@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 10
BfArM <10@bfarm.de>
Gesendet am: 28.01.2021 17:31:50
Betreff: Bericht:" Colchicin: Einschätzung der Studienlage und
Liefersituation / Studiendaten "

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 28.01.2021

GESCHZ 3.01-2021-1011

Colchicin: Einschätzung der Studienlage und Liefersituation / Studiendaten

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 1 BMG vom 27.01.2021

Anlage: -1-

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Am 23. Januar erschien eine Pressemitteilung des Montreal Heart Institutes (MHI) zu der randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten COLCORONA Studie. Sie wurde in Kanada, den USA, Europa, Südamerika und Südafrika durchgeführt. Eine Besonderheit ist, dass diese Untersuchung von zu Hause aus und kontaktlos, d. h. durch virtuelle Visiten durchgeführt wurde.

Laut der Pressemitteilung wurde in dieser Studie gezeigt, dass Colchicin das Risiko für Tod oder Krankenhausaufenthalte bei Patienten mit COVID-19 im Vergleich zu Placebo um 21 % reduzierte. Dieses Ergebnis in der gesamten Studienpopulation (4.488 Patienten) war annähernd statistisch signifikant. Die Analyse der 4.159 Patienten mit durch nasopharyngealen PCR-Test bestätigter COVID-19 Diagnose zeigte, dass die Anwendung von Colchicin mit einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos für Tod oder Krankenhausaufenthalt im Vergleich zu Placebo einherging. In dieser Patientenpopulation reduzierte Colchicin die Krankenhausaufenthalte um 25 %, die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung um 50 % und die Todesfälle um 44 % (<https://www.icm-mhi.org/en/pressroom/news/colchicine-reduces-risk-covid-19-related-complications>).

Es liegen bisher keine weiteren Daten zu dieser Studie vor, weder als Vorveröffentlichung (preprint) noch als vollständige Publikation, so dass eine Bewertung der Studienqualität und -ergebnisse derzeit nicht möglich ist.

Im Dezember 2020 erschien eine systematische Übersicht zur Anwendung von Colchicin zur Behandlung von Infektionen (*McEwan T et al. Semin Arthritis Rheum 2020 Dec 17; 51(1):1010-112*). Hier wird die bisher verfügbare Evidenz aus fünf klinischen Studien zur Anwendung von Colchicin bei COVID-19 zusammengefasst.

Eine randomisierte kontrollierte, aber nicht verblindete Studie von *Deftereos et al.* [1] untersuchte die Wirksamkeit von Colchicin (1,0 mg täglich, 3 Wochen) auf bestimmte kardiale und inflammatorische Biomarker und klinische Ergebnisse bei hospitalisierten COVID-19-Patienten. Insgesamt 105 Patienten wurden rekrutiert und randomisiert zu Colchicin (n=55) und Kontrolle (n=50). Der primäre klinische Endpunkt (Zeit bis zur klinischen Verschlechterung) trat in der Kontrollgruppe bei 14,0% und in der Colchicin-Gruppe bei 1,8% auf (OR 0,11, 95% CI, 0,01-0,96, $P<0,05$). Hinsichtlich der Biomarker wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen berichtet. Das ereignisfreie Überleben betrug 18,6 Tage in der Kontrollgruppe und 20,7 Tage in der Colchicin-Gruppe ($P<0,05$).

Eine Kohortenstudie von hospitalisierten COVID-19 Patienten von *Scarsi et al.* [2] verglich Colchicin (n=122) mit der Standardbehandlung (n=140). Nach 21 Tagen Nachbeobachtung gab es ein geringeres Sterberisiko bei den mit Colchicin behandelten Patienten im Vergleich zur Standardtherapie (HR 0,15, 95% CI, 0,06-0,37, $P<0,05$).

Eine retrospektive Beobachtungsstudie von *Brunetti et al.* [3] verglich COVID-19-Patienten, die Colchicin (1,2 mg täglich) erhielten mit der Standardbehandlung. Der primäre Endpunkt war der Tod im Krankenhaus innerhalb von 28 Tagen nach der Behandlung. Die Sterblichkeit nach 28 Tagen betrug 9,1% in der Colchicin-Gruppe im Vergleich zu 33,3 % in der Kontrollgruppe (OR 0,20, 95% CI, 0,05-0,80, $P<0,05$). Auch war die Wahrscheinlichkeit für eine Entlassung vor Tag 28, verglichen mit der Standardtherapie, erhöht (OR 5,0, 95% CI, 1,25-20,1, $P<0,05$).

Eine Fallserie von *Delle-Torre et al.* [4] berichtete über 9 Patienten mit COVID-19 mit hohem Risiko für eine Progression. Colchicin (1,0 mg täglich) wurde im Median 8 Tage nach der Diagnose begonnen und nach 72 Stunden Colchicin-Behandlung war das Fieber bei allen Patienten zurückgegangen.

Eine Fallserie von 5 Patienten, die vor COVID-19 Erkrankung wegen eines anderen Leidens (iatrogener Alloimmunose) mit Colchicin behandelt wurden, wurde von *Montealegre-Gomez et al.* [5] berichtet. Alle 5 Fälle erhielten Colchicin (0,5 - 1,0 mg täglich, 1-3 Wochen) vor der COVID-19-

Diagnose. Obwohl alle Fälle mehrere Komorbiditäten aufwiesen und als hochgradig gefährdet galten, zeigten alle 5 Fälle nur geringe Symptome und eine stationäre Behandlung war nicht erforderlich.

In Deutschland sind keine klinischen Prüfungen mit Colchicin beantragt worden. Die Ergebnisse der Recherche in der EudraCT-Datenbank zu klinischen Prüfungen mit Colchicin in der EU sind in der angehängten Word-Datei aufgeführt.

Zusammenfassende Bewertung

Bisher wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Colchicin bei COVID-19 durchgeführt. Während in der einen, vollständig publizierten Studie [1] zwar positive Wirkungen von Colchicin auf klinische Endpunkte berichtet wurden, waren diese für die objektivierbaren, biochemischen Endpunkte nicht nachweisbar. Bei kleiner Fallzahl und nicht-verblindetem Studiendesign ist eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

Dies gilt umso mehr für die vier Beobachtungsstudien und Fallserien, da diese nicht-randomisiert durchgeführt wurden. Die Fallserien wurden im Allgemeinen zu Beginn der Pandemie veröffentlicht und unterstützen die Hypothese, dass Colchicin die systemische Entzündungsreaktion, die bei Patienten mit schwerer Erkrankung beobachtet wurde, dämpfen könnte.

Die Aussagekraft dieser Studien ist jedoch weiterhin eingeschränkt durch die Inkonsistenz in der Standardbehandlung in den Kontrollgruppen. Die Patienten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Diagnose von COVID-19 eingeschlossen und es ist unklar, in welchem Stadium des Krankheitsverlaufs die Colchicin-Behandlung am vorteilhaftesten sein könnte.

Die einzige große, randomisierte placebo-kontrollierte und verblindet durchgeführte Studie ist die COLCORONA-Studie, zu der bisher lediglich die Pressemitteilung des Sponsors vorliegt. Auf dieser Basis ist eine kritische Bewertung dieser Untersuchung und ihrer Ergebnisse jedoch nicht möglich. Eine (Vor-)Veröffentlichung bleibt abzuwarten.

Resümee: Es werden weitere Ergebnisse aus klinischen Studien benötigt, bevor die Wirksamkeit von Colchicin bei der Behandlung von COVID-19 ausreichend beurteilt werden kann.



Prof. Dr. Karl Broich

- [1] Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3(6): e2013136.
- [2] Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, Airo P, Richini D, Miclini M, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis* 2020;79(10):1286–9.
- [3] Brunetti L, Diawara O, Tsai A, Firestein BL, Nahass RG, Poiani G, et al. Colchicine to weather the cytokine storm in hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Med* 2020;9(9).
- [4] Della-Torre E, Della-Torre F, Kusanovic M, Scotti R, Ramirez GA, Dagna L, et al. Treating COVID-19 with colchicine in community healthcare setting. *Clin Immunol* 2020:217.
- [5] Montealegre-Gomez G, Garavito E, Gomez-Lopez A, Rojas-Villarraga A, Colchicine Parra-Medina R. A potential therapeutic tool against COVID-19. Experience of 5 patients. *Reumatol Clin* 2020.

Rechercheergebnisse zu Klinischen Prüfungen mit Colchicin in der Indikation COVID-19 in der EudraCT-Datenbank (Behördensicht)

EudraCT-Nr.	Mitglied-Staat(en)	Sponsor	Studientitel	Phase	Autho-risierung durch NCA/Ethik-kommission	Prüfpräparat(e)
2020-001455-40	GR	Hellenic Society of Rhythmology	The Greek study in the Effects of Colchicine in Covid-19 complications prevention	II	Ja	Colchicine, defined only by active substance
2020-001511-25	ES	FFIS	Randomized open-blind controlled trial to study the benefit of Colchicine in Patients with COVID-19	III	Ja	Colchicine, 0,5 mg Tablette
2020-001791-15	ES	IIS BIODONOSTIA	Open randomized clinical trial of use of colchicine added to standard treatment in hospitalized patients with sars-cov2 infection, covid-19	III	Noch keine Information in der EudraCT-Datenbank vorliegend	COLCHICINA SEID 1 mg "Pastille" ?!
2020-001841-38	ES	Sociedad Española de Cardiología	Colchicine for the Treatment of Hyperinflammation associated with Pneumonia due to COVID-19	III	Ja	Colchicine, defined only by active substance
2020-001689-12	FR GR ES	Montreal Heart Institute Coordinating Centre	COLCHICINE CORONAVIRUS SARS-CoV2 TRIAL	III	Ja Prematurely Ended 2020-12-18 in FR	Colchicine Coated tablet, 0,5 mg
2020-001603-16	ES	IDIVAL	A randomization, multicentric, open-label, controlled, clinical trial to investigate the effectiveness of early colchicine administration in patients over 70 years of age with high risk of developing severe pulmonary complications associated with coronavirus sars-cov2 pneumonia (covid-19)	III	Ja	COLCHICINA, SEID, Capsule, 0,5 mg
2020-001258-23	IT	AZIENDA OSPEDALIER UNIVERSITARIA DI PARMA	Colchicine to counteract inflammatory response in covid-19 pneumonia	II	Ja	COLCHICINA, ACARPIA Farmaceutici S.r.l., Tablette
2020-001962-12	ES	Hospital Universitario Fundación Alcorcón	Covid Pneumonia Outpatient Monitored clinical Evaluation: Colchicine, StEroids or Azithromycin vs placebo: a randomized controlled clinical trial (COME-CLEAN	III	Noch keine Information in der EudraCT-Datenbank vorliegend	COLCHICINA SEID 1 mg COMPRIMIDOS, Tablette 1 mg

2020-001475-33	IT	Dipartimento di medicina, università di perugia	Treatment with COLchicine of patients affected by COVID-19: a Pilot Study	II	Ja	COLCHICINA LIRCA - 1 MG COMPRESSE, Tablette 1 mg
2020-002462-14	ES	Fundació Clinic per a la Recerca Biomèdica (FCRB)	Phase 2, randomized, open study to compare the efficacy and safety of colchicine and glucocorticoids compared with the standard of treatment in a fragile and vulnerable population, admitted to a geriatric hospital unit or in a transicional care center with clinical infection, confirmed or not, by COVID-19.	II	Noch keine Information in der EudraCT-Datenbank vorliegend	Colchicina Seid Tablette
2020-001806-42	IT	SOCIETA' ITALIANA DI REUMATOLOGIA - SIR	ColcHicine in patients with COVID-19: a home CarE study	III	ja	Colchicina LIRCA, Tabelette 1 mg

Recherchebasis:

EudraCT Datenbank, alle Mitgliedsstaaten, Kombination der Suchbegriffe "Colchicine" und "Covid-19", am 28.01.2021 über die Volltextsuche.



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 28.01.2021

GESCHZ 3.01-2021-1011

Colchicin: Einschätzung der Studienlage und Liefersituation / Studiendaten

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 1 BMG vom 27.01.2021

Anlage: -1-

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Am 23. Januar erschien eine Pressemitteilung des Montreal Heart Institutes (MHI) zu der randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten COLCORONA Studie. Sie wurde in Kanada, den USA, Europa, Südamerika und Südafrika durchgeführt. Eine Besonderheit ist, dass diese Untersuchung von zu Hause aus und kontaktlos, d. h. durch virtuelle Visiten durchgeführt wurde.

Laut der Pressemitteilung wurde in dieser Studie gezeigt, dass Colchicin das Risiko für Tod oder Krankenhausaufenthalte bei Patienten mit COVID-19 im Vergleich zu Placebo um 21 % reduzierte. Dieses Ergebnis in der gesamten Studienpopulation (4.488 Patienten) war annähernd statistisch signifikant. Die Analyse der 4.159 Patienten mit durch nasopharyngealen PCR-Test bestätigter COVID-19 Diagnose zeigte, dass die Anwendung von Colchicin mit einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos für Tod oder Krankenhausaufenthalt im Vergleich zu Placebo einherging. In dieser Patientenpopulation reduzierte Colchicin die Krankenhausaufenthalte um 25 %, die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung um 50 % und die Todesfälle um 44 % (<https://www.icm-mhi.org/en/pressroom/news/colchicine-reduces-risk-covid-19-related-complications>).

Es liegen bisher keine weiteren Daten zu dieser Studie vor, weder als Vorveröffentlichung (preprint) noch als vollständige Publikation, so dass eine Bewertung der Studienqualität und -ergebnisse derzeit nicht möglich ist.

Im Dezember 2020 erschien eine systematische Übersicht zur Anwendung von Colchicin zur Behandlung von Infektionen (*McEwan T et al. Semin Arthritis Rheum 2020 Dec 17; 51(1):1010-112*). Hier wird die bisher verfügbare Evidenz aus fünf klinischen Studien zur Anwendung von Colchicin bei COVID-19 zusammengefasst.

Eine randomisierte kontrollierte, aber nicht verblindete Studie von *Deftereos et al.* [1] untersuchte die Wirksamkeit von Colchicin (1,0 mg täglich, 3 Wochen) auf bestimmte kardiale und inflammatorische Biomarker und klinische Ergebnisse bei hospitalisierten COVID-19-Patienten. Insgesamt 105 Patienten wurden rekrutiert und randomisiert zu Colchicin (n=55) und Kontrolle (n=50). Der primäre klinische Endpunkt (Zeit bis zur klinischen Verschlechterung) trat in der Kontrollgruppe bei 14,0% und in der Colchicin-Gruppe bei 1,8% auf (OR 0,11, 95% CI, 0,01-0,96, $P<0,05$). Hinsichtlich der Biomarker wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen berichtet. Das ereignisfreie Überleben betrug 18,6 Tage in der Kontrollgruppe und 20,7 Tage in der Colchicin-Gruppe ($P<0,05$).

Eine Kohortenstudie von hospitalisierten COVID-19 Patienten von *Scarsi et al.* [2] verglich Colchicin (n=122) mit der Standardbehandlung (n=140). Nach 21 Tagen Nachbeobachtung gab es ein geringeres Sterberisiko bei den mit Colchicin behandelten Patienten im Vergleich zur Standardtherapie (HR 0,15, 95% CI, 0,06-0,37, $P<0,05$).

Eine retrospektive Beobachtungsstudie von *Brunetti et al.* [3] verglich COVID-19-Patienten, die Colchicin (1,2 mg täglich) erhielten mit der Standardbehandlung. Der primäre Endpunkt war der Tod im Krankenhaus innerhalb von 28 Tagen nach der Behandlung. Die Sterblichkeit nach 28 Tagen betrug 9,1% in der Colchicin-Gruppe im Vergleich zu 33,3 % in der Kontrollgruppe (OR 0,20, 95% CI, 0,05-0,80, $P<0,05$). Auch war die Wahrscheinlichkeit für eine Entlassung vor Tag 28, verglichen mit der Standardtherapie, erhöht (OR 5,0, 95% CI, 1,25-20,1, $P<0,05$).

Eine Fallserie von *Delle-Torre et al.* [4] berichtete über 9 Patienten mit COVID-19 mit hohem Risiko für eine Progression. Colchicin (1,0 mg täglich) wurde im Median 8 Tage nach der Diagnose begonnen und nach 72 Stunden Colchicin-Behandlung war das Fieber bei allen Patienten zurückgegangen.

Eine Fallserie von 5 Patienten, die vor COVID-19 Erkrankung wegen eines anderen Leidens (iatrogener Allogeneose) mit Colchicin behandelt wurden, wurde von *Montealegre-Gomez et al.* [5] berichtet. Alle 5 Fälle erhielten Colchicin (0,5 - 1,0 mg täglich, 1-3 Wochen) vor der COVID-19-Diagnose. Obwohl alle Fälle mehrere Komorbiditäten aufwiesen und als hochgradig gefährdet galten, zeigten alle 5 Fälle nur geringe Symptome und eine stationäre Behandlung war nicht erforderlich.

In Deutschland sind keine klinischen Prüfungen mit Colchicin beantragt worden. Die Ergebnisse der Recherche in der EudraCT-Datenbank zu klinischen Prüfungen mit Colchicin in der EU sind in der angehängten Word-Datei aufgeführt.

Zusammenfassende Bewertung

Bisher wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Colchicin bei COVID-19 durchgeführt. Während in der einen, vollständig publizierten Studie [1] zwar positive Wirkungen von Colchicin auf klinische Endpunkte berichtet wurden, waren diese für die objektivierbaren, biochemischen Endpunkte nicht nachweisbar. Bei kleiner Fallzahl und nicht-verblindetem Studiendesign ist eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

Dies gilt umso mehr für die vier Beobachtungsstudien und Fallserien, da diese nicht-randomisiert durchgeführt wurden. Die Fallserien wurden im Allgemeinen zu Beginn der Pandemie veröffentlicht und unterstützen die Hypothese, dass Colchicin die systemische Entzündungsreaktion, die bei Patienten mit schwerer Erkrankung beobachtet wurde, dämpfen könnte.

Die Aussagekraft dieser Studien ist jedoch weiterhin eingeschränkt durch die Inkonsistenz in der Standardbehandlung in den Kontrollgruppen. Die Patienten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Diagnose von COVID-19 eingeschlossen und es ist unklar, in welchem Stadium des Krankheitsverlaufs die Colchicin-Behandlung am vorteilhaftesten sein könnte.

Die einzige große, randomisierte placebo-kontrollierte und verblindet durchgeführte Studie ist die COLCORONA-Studie, zu der bisher lediglich die Pressemitteilung des Sponsors vorliegt. Auf dieser Basis ist eine kritische Bewertung dieser Untersuchung und ihrer Ergebnisse jedoch nicht möglich. Eine (Vor-)Veröffentlichung bleibt abzuwarten.

Resümee: Es werden weitere Ergebnisse aus klinischen Studien benötigt, bevor die Wirksamkeit von Colchicin bei der Behandlung von COVID-19 ausreichend beurteilt werden kann.

Prof. Dr. Karl Broich

- [1] Devereux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. JAMA Netw Open 2020;3(6): e2013136.

- [2] Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, Airo P, Richini D, Miclini M, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis* 2020;79(10):1286–9.
- [3] Brunetti L, Diawara O, Tsai A, Firestein BL, Nahass RG, Poiani G, et al. Colchicine to weather the cytokine storm in hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Med* 2020;9(9).
- [4] Della-Torre E, Della-Torre F, Kusanovic M, Scotti R, Ramirez GA, Dagna L, et al. Treating COVID-19 with colchicine in community healthcare setting. *Clin Immunol* 2020:217.
- [5] Montealegre-Gomez G, Garavito E, Gomez-Lopez A, Rojas-Villarraga A, Colchicine Parra-Medina R. A potential therapeutic tool against COVID-19. Experience of 5 patients. *Reumatol Clin* 2020.

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
CC: <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]@bfarm.de>
Gesendet am: 04.02.2021 18:20:17
Betreff: Bericht: "Colchizin bei Covid-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 04.02.2021

GESCHZ 3.01-2021-2064

Colchizin bei Covid-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05/004 vom 02.02.21

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Als Vorveröffentlichung (bisher nicht einem Peer-review unterzogen) erschienen auf dem Internetportal MedRxiv am 27. Januar 2021 die Ergebnisse der randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden „Colcorona-Studie“, in der die Wirksamkeit von Colchizin bei nicht-hospitalisierten COVID-19 Patienten untersucht wurde (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21250494v1>).

Kurzbeschreibung der Studie

Die Studienteilnehmer waren mindestens 40 Jahre alt und wiesen einen oder mehrere Risikofaktoren für eine schwere COVID-Erkrankung auf. Patienten mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen, z.B. Nieren- oder Leberfunktionsstörungen durften nicht teilnehmen. Die COVID-Diagnose wurde in den 24 Stunden vor Studieneinschluss entweder anhand klinischer Kriterien (n=329) oder eines positiven PCR-Tests (n=4159) gestellt. Die Patienten erhielten Colchizin (0,5 mg zweimal täglich an den ersten drei Tagen und anschließend einmal täglich für 27 Tage) beziehungsweise entsprechendes Plazebo. Angaben zu der pharmazeutischen Formulierung finden sich im Manuskript nicht; laut der US-amerikanischen Studiendatenbank Clinicaltrials.gov handelte es sich um Tabletten (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT04322682>).

Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt (Komposit) aus Tod und Hospitalisierung innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung. Als sekundärer Endpunkt wurde die Notwendigkeit für mechanische Beatmung im gleichen Zeitraum erfasst.

Die Untersuchung wurden zwischen März und Dezember 2020 in sechs Ländern durchgeführt. Sie wurde vom Sponsor vorzeitig aus logistischen Gründen beendet, nachdem 75% der anvisierten 6000 Patienten rekrutiert und über 30 Tage nachverfolgt worden waren.

Die Studie wurde zum Teil durch persönliche, zum Teil durch virtuelle Kontakte (telemedizinisch) durchgeführt. Die Visiten fanden telefonisch an Tag 15 und 30 statt.

Während sich in der Gesamtstudienpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen in Bezug auf den primären Endpunkt zeigte (106 Patienten=4.7% in der Colchizingruppe versus 137 Patienten=5.8% in der Placebogruppe [Odds ratio, 0.79; 95.1% Konfidenzintervall [CI], 0.61 to 1.03; P=0.08]), ergab sich für die vordefinierte Auswertung in der Gruppe derer mit positivem SARS-CoV-2 Nachweis in der PCR ein signifikanter Vorteil für den Kompositendpunkt (4.6% versus 6.0% in der Colchizin- bzw. Placebogruppe [Odds ratio, 0.75; 95% CI, 0.57 to 0.99; P=0.04]). Für die einzelnen Endpunkte deuteten die Punktschätzer zwar einen Vorteil für Colchizin an, ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich jedoch nicht nachweisen, auch nicht für den sekundären Endpunkt der Notwendigkeit für mechanische Beatmung. Hinsichtlich der Subgruppenanalysen ist hervorzuheben, dass der Effekt bei Männern stärker ausgeprägt zu sein schien als bei Frauen, wobei hier nicht klar ist, ob etwaige weitere Einflussfaktoren hier berücksichtigt wurden.

Unter Colchizin traten deutlich mehr gastrointestinale Nebenwirkungen (23,9% gegenüber 14,8%), insbesondere Durchfälle (13,7% gegenüber 7,3%) auf. Als schwerwiegende Nebenwirkung ist vermehrte Auftreten von Lungenembolien in der Colchizingruppe (11 [0,5%] gegenüber 2 [0,1%]) hervorzuheben. Angaben dazu, wie viele Patienten aufgrund von Nebenwirkungen die Studie abgebrochen haben, fehlen.

Bewertung

Während die Darstellung im Manuskript die Wirksamkeit von Colchizin in der untersuchten Population vielversprechend erscheinen lässt, müssen diese Ergebnisse aus Sicht des BfArM, auch aufgrund der Unvollständigkeit der Angaben derzeit kritisch gesehen werden:

1. Der Unterschied im primären Endpunkt ist nur knapp signifikant, der absolute Unterschied zwischen den Behandlungen liegt bei 1,8%. (Nachträglich dokumentierte) Einzelereignisse in der Colchizingruppe können diese Signifikanz kippen; der gezeigte Vorteil für Colchizin ist folglich nicht robust (siehe hierzu auch 2. und 3.).
2. Die Auswertung für die Per-Protokoll Population, die ebenfalls erforderlich ist, um die Robustheit des Ergebnisses zu bewerten, fehlt.
3. Noch fehlen die Daten zum klinischen Zustand von 93 Patienten, d.h. für 2,1% der Studienteilnehmer. Deren Einbeziehung kann zu wesentlichen Änderungen des Studienergebnisses führen.

4. Die Interpretation des Komposit-Endpunkts aus Hospitalisierung und Tod wirft Fragen auf, z.B., wie wurden die Fälle gezählt, die im Krankenhaus verstorben sind, wie die Patienten, die zwischenzeitlich hospitalisiert, zu Tag 15/Tag 30 aber wieder entlassen waren.
5. Laut Manuskript wurden Patienten aus *sechs* Ländern eingeschlossen; welche Länder ist nicht angegeben. Gemäß den Eintragungen in der Studiendatenbank [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/show/NCT04322682) waren es 22 Studienzentren in *fünf* Ländern: USA, Kanada, Brasilien, Spanien und Südafrika (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT04322682>). Es ist nicht klar, ob die Zuteilung zu Colchizin/Plazebo gleichverteilt pro Land oder Studienzentrum erfolgte (Stratifizierung) – Sollte dies nicht geschehen sein, ist aufgrund von Unterschieden in den Gesundheitssystemen und demzufolge auch in der Behandlung von COVID-Patienten hier eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.
6. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 9 Monaten rekrutiert. Während dieser Zeit veränderte sich die Behandlung der COVID-Patienten, z.T. durch Zugewinn an Erkenntnissen, aber auch bedingt durch die jeweilige epidemiologische Lage und damit einhergehender begrenzter Verfügbarkeit freier Bettenkapazitäten in Krankenhäusern. So wurden zum Beispiel Patienten entweder frühzeitiger oder erst im späteren Erkrankungsverlauf ins Krankenhaus aufgenommen. Dies kann eine Verzerrung der Ergebnisse bedingen.
7. Wesentliche Informationen zu den einzelnen Studiengruppen, wie die Dauer des Bestehens der COVID-Symptome vor Studieneinschluss sowie Informationen zu Begleittherapien fehlen; ebenso Angaben zu der tatsächlichen Dauer der Anwendung der Studienmedikation und zur Therapietreue der Teilnehmenden.

Zusammenfassung:

Dies ist die erste Veröffentlichung zu einer großen, randomisierten, plazebokontrollierten und doppelt-blind durchgeführten Studie zu Colchizin bei COVID-19. Insofern sind die jetzt publizierten, positiven Wirksamkeitsergebnisse bemerkenswert.

Basierend auf dem zurzeit vorliegenden, als vorläufig anzusehenden Ergebnis müssten 75 Patienten mit Colchizin behandelt werden, um ein Ereignis (Hospitalisierung oder Tod) zu verhindern (sog. „number needed to treat“).

Es fehlen jedoch wesentliche Angaben für eine vollständige Bewertung der Validität der berichteten Daten. Zudem ist die berichtete Imbalance hinsichtlich des Auftretens von Lungenembolien zuungunsten von Colchizin bedenklich und bedarf der weiteren Analyse.

Die hier verwendeten Colchizin-Dosen liegen im Bereich der für die Prävention eines Gichtanfalls bei Erwachsenen in Deutschland zugelassenen Dosierungen (0,5–1 mg täglich); für das „Familiäre Mittelmeerfieber“ sind auch höhere Dosierungen von 1-3 mg täglich zugelassen (siehe z.B. Fachinformation Colchicin Ysat 0,5 mg Tabletten, Zulassungsnummer: 99030.00.00). Zu beachten ist, dass Colchizin bei geringer therapeutischer Breite eine hohe Toxizität aufweist; es kann daher vergleichsweise schnell zu Überdosierungen kommen (https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2017/4-2017.pdf?__blob=publicationFile&v=6).

Aus den derzeit verfügbaren Daten lässt sich aus Sicht des BfArM keine Empfehlung für die Anwendung von Colchizin bei Patienten mit nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion und einem erhöhten Risiko für schwere Erkrankungen ableiten.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 04.02.2021

GESCHZ 3.01-2021-2064

Colchizin bei Covid-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05/004 vom 02.02.21

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Als Vorveröffentlichung (bisher nicht einem Peer-review unterzogen) erschienen auf dem Internetportal MedRxiv am 27. Januar 2021 die Ergebnisse der randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden „Colcorona-Studie“, in der die Wirksamkeit von Colchizin bei nicht-hospitalisierten COVID-19 Patienten untersucht wurde (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21250494v1>).

Kurzbeschreibung der Studie

Die Studienteilnehmer waren mindestens 40 Jahre alt und wiesen einen oder mehrere Risikofaktoren für eine schwere COVID-Erkrankung auf. Patienten mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen, z.B. Nieren- oder Leberfunktionsstörungen durften nicht teilnehmen. Die COVID-Diagnose wurde in den 24 Stunden vor Studieneinschluss entweder anhand klinischer Kriterien (n=329) oder eines positiven PCR-Tests (n=4159) gestellt. Die Patienten erhielten Colchizin (0,5 mg zweimal täglich an den ersten drei Tagen und anschließend einmal täglich für 27 Tage) beziehungsweise entsprechendes Plazebo. Angaben zu der pharmazeutischen Formulierung finden sich im Manuskript nicht; laut der US-amerikanischen Studiendatenbank Clinicaltrials.gov handelte es sich um Tabletten (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT04322682>).

Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt (Komposit) aus Tod und Hospitalisierung innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung. Als sekundärer Endpunkt wurde die Notwendigkeit für mechanische Beatmung im gleichen Zeitraum erfasst.

Die Untersuchung wurden zwischen März und Dezember 2020 in sechs Ländern durchgeführt. Sie wurde vom Sponsor vorzeitig aus logistischen Gründen beendet, nachdem 75% der anvisierten 6000 Patienten rekrutiert und über 30 Tage nachverfolgt worden waren.

Die Studie wurde zum Teil durch persönliche, zum Teil durch virtuelle Kontakte (telemedizinisch) durchgeführt. Die Visiten fanden telefonisch an Tag 15 und 30 statt.

Während sich in der Gesamtstudienpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen in Bezug auf den primären Endpunkt zeigte (106 Patienten=4.7% in der Colchizingruppe versus 137 Patienten=5.8% in der Placebogruppe [Odds ratio, 0.79; 95.1% Konfidenzintervall [CI], 0.61 to 1.03; P=0.08]), ergab sich für die vordefinierte Auswertung in der Gruppe derer mit positivem SARS-CoV-2 Nachweis in der PCR ein signifikanter Vorteil für den Kompositendpunkt (4.6% versus 6.0% in der Colchizin- bzw. Placebogruppe [Odds ratio, 0.75; 95% CI, 0.57 to 0.99; P=0.04]). Für die einzelnen Endpunkte deuteten die Punktschätzer zwar einen Vorteil für Colchizin an, ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich jedoch nicht nachweisen, auch nicht für den sekundären Endpunkt der Notwendigkeit für mechanische Beatmung. Hinsichtlich der Subgruppenanalysen ist hervorzuheben, dass der Effekt bei Männern stärker ausgeprägt zu sein schien als bei Frauen, wobei hier nicht klar ist, ob etwaige weitere Einflussfaktoren hier berücksichtigt wurden.

Unter Colchizin traten deutlich mehr gastrointestinale Nebenwirkungen (23,9% gegenüber 14,8%), insbesondere Durchfälle (13,7% gegenüber 7,3%) auf. Als schwerwiegende Nebenwirkung ist vermehrte Auftreten von Lungenembolien in der Colchizingruppe (11 [0,5%] gegenüber 2 [0,1%]) hervorzuheben. Angaben dazu, wie viele Patienten aufgrund von Nebenwirkungen die Studie abgebrochen haben, fehlen.

Bewertung

Während die Darstellung im Manuskript die Wirksamkeit von Colchizin in der untersuchten Population vielversprechend erscheinen lässt, müssen diese Ergebnisse aus Sicht des BfArM, auch aufgrund der Unvollständigkeit der Angaben derzeit kritisch gesehen werden:

1. Der Unterschied im primären Endpunkt ist nur knapp signifikant, der absolute Unterschied zwischen den Behandlungen liegt bei 1,8%. (Nachträglich dokumentierte) Einzelereignisse in der Colchizingruppe können diese Signifikanz kippen; der gezeigte Vorteil für Colchizin ist folglich nicht robust (siehe hierzu auch 2. und 3.).
2. Die Auswertung für die Per-Protokoll Population, die ebenfalls erforderlich ist, um die Robustheit des Ergebnisses zu bewerten, fehlt.
3. Noch fehlen die Daten zum klinischen Zustand von 93 Patienten, d.h. für 2,1% der Studienteilnehmer. Deren Einbeziehung kann zu wesentlichen Änderungen des Studienergebnisses führen.
4. Die Interpretation des Komposit-Endpunkts aus Hospitalisierung und Tod wirft Fragen auf, z.B., wie wurden die Fälle gezählt, die im Krankenhaus verstorben sind, wie die

Patienten, die zwischenzeitlich hospitalisiert, zu Tag 15/Tag 30 aber wieder entlassen waren.

5. Laut Manuskript wurden Patienten aus *sechs* Ländern eingeschlossen; welche Länder ist nicht angegeben. Gemäß den Eintragungen in der Studiendatenbank [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/show/NCT04322682) waren es 22 Studienzentren in *fünf* Ländern: USA, Kanada, Brasilien, Spanien und Südafrika (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT04322682>). Es ist nicht klar, ob die Zuteilung zu Colchizin/Plazebo gleichverteilt pro Land oder Studienzentrum erfolgte (Stratifizierung) – Sollte dies nicht geschehen sein, ist aufgrund von Unterschieden in den Gesundheitssystemen und demzufolge auch in der Behandlung von COVID-Patienten hier eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.
6. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 9 Monaten rekrutiert. Während dieser Zeit veränderte sich die Behandlung der COVID-Patienten, z.T. durch Zugewinn an Erkenntnissen, aber auch bedingt durch die jeweilige epidemiologische Lage und damit einhergehender begrenzter Verfügbarkeit freier Bettenkapazitäten in Krankenhäusern. So wurden zum Beispiel Patienten entweder frühzeitiger oder erst im späteren Erkrankungsverlauf ins Krankenhaus aufgenommen. Dies kann eine Verzerrung der Ergebnisse bedingen.
7. Wesentliche Informationen zu den einzelnen Studiengruppen, wie die Dauer des Bestehens der COVID-Symptome vor Studieneinschluss sowie Informationen zu Begleittherapien fehlen; ebenso Angaben zu der tatsächlichen Dauer der Anwendung der Studienmedikation und zur Therapietreue der Teilnehmenden.

Zusammenfassung:

Dies ist die erste Veröffentlichung zu einer großen, randomisierten, plazebokontrollierten und doppelt-blind durchgeführten Studie zu Colchizin bei COVID-19. Insofern sind die jetzt publizierten, positiven Wirksamkeitsergebnisse bemerkenswert.

Basierend auf dem zurzeit vorliegenden, als vorläufig anzusehenden Ergebnis müssten 75 Patienten mit Colchizin behandelt werden, um ein Ereignis (Hospitalisierung oder Tod) zu verhindern (sog. „number needed to treat“).

Es fehlen jedoch wesentliche Angaben für eine vollständige Bewertung der Validität der berichteten Daten. Zudem ist die berichtete Imbalance hinsichtlich des Auftretens von Lungenembolien zuungunsten von Colchizin bedenklich und bedarf der weiteren Analyse.

Die hier verwendeten Colchizin-Dosen liegen im Bereich der für die Prävention eines Gichtanfalls bei Erwachsenen in Deutschland zugelassenen Dosierungen (0,5–1 mg täglich); für das „Familiäre Mittelmeerfieber“ sind auch höhere Dosierungen von 1-3 mg täglich zugelassen

(siehe z.B. Fachinformation Colchicin Ysat 0,5 mg Tabletten, Zulassungsnummer: 99030.00.00). Zu beachten ist, dass Colchizin bei geringer therapeutischer Breite eine hohe Toxizität aufweist; es kann daher vergleichsweise schnell zu Überdosierungen kommen (https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2017/4-2017.pdf?__blob=publicationFile&v=6).

Aus den derzeit verfügbaren Daten lässt sich aus Sicht des BfArM keine Empfehlung für die Anwendung von Colchizin bei Patienten mit nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion und einem erhöhten Risiko für schwere Erkrankungen ableiten.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '113@bmg.bund.de' <113@bmg.bund.de>;
'114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
CC: '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 1 BfArM
<1@bfarm.de>; 11 <11@bfarm.de>
Gesendet am: 02.04.2020 15:45:45
Betreff: Bericht: "Corona-Pandemie / Mögliche regulatorische
Anpassungen im Bereich Arzneimittel / follow up zur Telko
30.03.2020"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 02.04.2020

GESCHZ 11-2020-61694

Corona-Pandemie / Mögliche regulatorische Anpassungen im Bereich Arzneimittel / follow up zur Telko 30.3.2020

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 113 BMG vom 01.04.20

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf das übersandte Papier des BAH „Notwendige Vereinfachungen von regulatorischen Anforderungen bezüglich des Inverkehrbringens von Arzneimitteln in Anbetracht der Corona-Pandemie“ bezieht das BfArM zu den Vorschlägen nachfolgend Stellung.

Das BfArM setzt sich aktiv dafür ein und verfolgt die dafür erforderlichen Wege mit Nachdruck, um auf Liefer- und Versorgungsengpässe adäquat und schnell reagieren zu können und mit dem Ziel, die Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln sicherzustellen. Hierzu bedarf es allerdings aus hiesiger Sicht im Bereich der Zulassung und Folgeverfahren nach gegenwärtiger Einschätzung keiner Sonderverfahren.

Das BfArM wird bei Verfahren mit Relevanz im Hinblick auf die Corona-Pandemie die bereits bestehenden Möglichkeiten der Flexibilität innerhalb des regulatorischen Regelwerkes gezielt nutzen um zeitliche Straffungen von Verfahren zu erreichen. In diesem Zusammenhang ist auch auf die Abstimmung der europäischen Mitgliedstaaten in der Koordinierungsgruppe (CMDh) zu verweisen, die sich zu einer Anfrage der „Medicines for Europe“ vom 20.03.2020 positioniert hatte (CMDh position on „Medicines for Europe“ letter on regulatory flexibilities“).

Zu den Vorschlägen des BAH im Einzelnen:

Vorschlag 1)

Wechsel von Wirkstofflieferanten und Lohnherstellern

Zur Vermeidung möglicher Liefer- und Versorgungsengpässe durch wegbrechende Zulieferung von Wirkstoffen haben viele Arzneimittel-Hersteller im Rahmen der Zulassungsdokumentation bereits mehrere Wirkstofflieferanten benannt. Um rasch auf eine verzögerte Belieferung von Seiten eines Wirkstoffherstellers reagieren zu können, sollte der Wechsel von einem Lieferanten auf den anderen möglichst unbürokratisch möglich sein. Sofern kein weiterer Lieferant in der Zulassungsdokumentation benannt wurde, sollten alternative Wirkstofflieferanten oder Lohnhersteller in einem beschleunigten Verfahren aufgenommen werden können. Wir schlagen vor, dies befristet als eine Variation mit einer Bearbeitungsfrist von 14 Tagen einzustufen. Da derzeit keine Vor-Ort-Audits möglich sind, sollten zur Qualifizierung eines alternativen Lieferanten risikobasiert auch Remote-Audits möglich sein.

Weiterhin sollte es einem derzeit nicht mehr aktiven Hersteller möglich sein, die Produktion eines Wirkstoffs bzw. Arzneimittels am selben Ort in Deutschland vereinfacht wiederaufzunehmen, sofern die Gegebenheiten dies unter Qualitätsaspekten zulassen.

Position des BfArM:

Aus Sicht des BfArM bedarf es, wie eingangs bereits erläutert, keiner zusätzlichen Sonderverfahren. Das bestehende Regelwerk klassifiziert Variations - anhand ihrer möglichen Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel - in die Variationstypen IA, IB und II. Diese Klassifikation ist gesetzlich verankert und bildet die Basis für die Abläufe und Zeitpläne der europäisch harmonisierten Verfahren. So ist auch die Einführung neuer Wirkstofflieferanten und Lohnhersteller, in Abhängigkeit von dem Bekanntheitsgrad der Dokumentation und der Relevanz der Änderungen, unterschiedlich klassifiziert (z. B. bei Wirkstoff mit CEP als einfache Typ IA Variation).

Verfahrensbeschleunigungen lassen sich durch Verkürzung der Zeitpläne und Straffung der Validierungszeiten erreichen. Dies kann und sollte innerhalb des bestehenden Regelwerkes erfolgen, zumal die Verfahren weiterhin europäisch koordiniert ablaufen müssen. Um die für die gegenwärtige Versorgung besonders relevanten Verfahren gezielt erkennen und priorisieren zu können, bedarf es hier der gezielten Information durch die pharmazeutischen Unternehmen und das in enger Abstimmung mit dem Bereich für Liefer- und Versorgungsengpässe im BfArM. Der Ansatz des BAH, Vor-Ort-Audits risikobasiert auch als Remote-Audits durchzuführen erscheint aus Sicht des BfArM in Abhängigkeit von der jeweiligen Risikoeinschätzung durch die Qualified Person (QP) grundsätzlich möglich.

Wir weisen darauf hin, dass der Vorschlag auch Aspekte enthält, die in der Zuständigkeit der Überwachungsbehörden und damit auf der Länderebene liegen (z. B. Reaktivierung von Wirkstoffherstellern). Hier wäre zu empfehlen, dass der BAH sich an das AATB-Vorsitzland (Hessen) wendet.

Vorschlag 2)

Verringerte Markteintrittsbarrieren für neue generische Produkte

Aufgrund der bestehenden bzw. sich abzeichnenden Liefer- und Versorgungsengpässen sind Arzneimittel-Hersteller bereit, zusätzlich zu ihrem bisherigen Portfolio weitere Arzneimittel mit generischen, gut bekannten Wirkstoffen herzustellen. Generische Produkte werden bereits heute in einem verkürzten Verfahren zugelassen. Allerdings könnten zusätzlich einzelne Anforderungen in Anbetracht der gegenwärtigen Situation temporär gelockert werden. Ggf. können weiterführende Daten beauftragt und zu einem späteren Zeitpunkt nachgereicht werden. Auch sollte der Austausch von Packmitteln erleichtert werden.

Position des BfArM:

Das BfArM verweist auf die vom BAH selbst angesprochenen und etablierten Möglichkeiten einer Zulassung generischer Produkte im sogenannten „vereinfachten Verfahren“. Von der Möglichkeit Auflagen zu erteilen wird das BfArM im Rahmen der bestehenden gesetzlichen Möglichkeiten Gebrauch machen. Eventuelle zusätzliche Packmittel sind über die Dokumentation zur pharmazeutischen Qualität mit einzuführen.

Vorschlag 3)

Qualitätssicherung innerhalb des pharmazeutischen Unternehmens - Aufgaben und Anerkennung der Sachkundigen Person (QP)

Entsprechend dem international gültigen Regelwerk für die Arzneimittelherstellung und -prüfung (Gute Herstellungspraktiken, Good Manufacturing Practices – GMP) ist innerhalb des Arzneimittel-herstellenden Betriebes eine Sachkundige Person (Qualified Person – QP) u. a. für die Endfreigabe einer hergestellten Charge verantwortlich. Hierzu führt die QP initial und mindestens alle drei Jahre ein Audit bei sämtlichen Lieferanten durch bzw. lässt diese durchführen. Parallel inspizieren die zuständigen Behörden – in Deutschland die auf Landesebene tätigen Überwachungsbehörden – diese Lieferanten in den Herkunftsländern. Ebenso wie andere Mitarbeiter der Arzneimittel-Hersteller arbeiten derzeit auch die QPs vielfach vom Homeoffice aus. Daher können diese zurzeit keine persönlichen Freigaben zum Inverkehrbringen und Zertifizierungen vornehmen und beispielsweise die Original-Dokumente von eigener Hand unterzeichnen. In dieser Situation sollten auch Remote-Chargenfreigaben unter Verwendung digitaler Signaturen akzeptiert werden.

Selbst größere Hersteller verfügen oft über nicht mehr als zwei Sachkundige Personen. In der aktuellen Corona-Situation können kurzfristig ganze Abteilungen von Quarantänemaßnahmen betroffen sein, so dass die Chargenprüfung und -freigabe an der Verfügbarkeit der Mitarbeiter scheitern kann. Kurzfristig eine neue QP als Ersatz zu finden, ist generell schwierig, da auch Freiberufler derzeit sehr stark ausgelastet sind. Zudem dauert die Bestätigung einer neuen QP durch die zuständigen Behörden normalerweise mehrere Wochen oder gar Monate. Allein die Beantragung des erforderlichen Führungszeugnisses kann je nach Bürgeramt ein bis zwei Monate dauern, die Ausstellung benötigt weitere zwei Wochen. Hier sollten die zuständigen Behörden zur Sicherstellung der Versorgung mit betroffenen Herstellern so pragmatisch wie möglich zusammenarbeiten und beispielsweise interne Mitarbeiter interimswise als QP anerkennen, soweit diese über die notwendigen Kenntnisse in der Arzneimittelherstellung und -prüfung verfügen.

Position des BfArM:

Einige der angesprochenen Punkte fallen nicht in die Zuständigkeit des BfArM. Das BfArM stimmt zu, dass in der aktuellen Situation unter bestimmten Bedingungen auch eine Remote-Chargenfreigabe nach risikobasierter Einschätzung durch die Qualified Person akzeptiert werden kann. Fragestellungen, die in den Zuständigkeitsbereich der Bundesländer fallen, sollten vom BAH an das AATB-Vorsitzland (Hessen) gerichtet werden.

Vorschlag 4)

Verlängerte Gültigkeit von GMP-Zertifikaten

Derzeit ist es aufgrund der Corona-Pandemie und der damit verbundenen Reisebeschränkungen sowohl für die zuständigen Behörden als auch die Unternehmen kaum möglich, Inspektions- und Auditintervalle einzuhalten. Dem Vernehmen nach wird auf europäischer Ebene bereits an einer Übergangsvorschrift gearbeitet, in der eine automatische Verlängerung der GMP-Zertifikate bekannter Betriebsstätten bis Ende des Jahres 2020 durch eine entsprechende Eintragung in die EUDRA GMDP Datenbank vorgesehen ist. Es wäre sinnvoll, auslaufende GMP-Zertifikate und Herstellungserlaubnisse von Lieferanten aus dem In- und Ausland automatisch bis sechs Monate nach Beendigung der Pandemie zu verlängern, sofern keine Hinweise auf Risiken bestehen. Zertifikate von Audits, die von Dritten durchgeführt wurden, sollten während der Pandemielage anerkannt werden. Auf Audits sollte in der aktuellen Situation ganz verzichtet werden, wenn für den Wirkstoff ein Zertifikat des Europäischen Arzneibuches (CEP) ausgestellt wurde, ein behördliches GMP-Zertifikat vorliegt oder der Wirkstofflieferant für andere Zulassungsinhaber bereits genehmigt wurde. Es wäre zudem hilfreich, wenn das BfArM eine Liste der Wirkstoffhersteller publizieren könnte, die bei anderen Zulassungsinhabern bereits ohne weitere Auflagen akzeptiert wurden.

Weiterhin wäre es hilfreich, bestehende Inspektionsintervalle bis zu einem Termin sechs Monate nach Beendigung der Corona-Pandemie zu verlängern oder – alternativ – kurzfristiger zu inspizierende Unternehmen risikobasiert identifizieren. Aufgrund der persönlichen Verantwortung und Haftung der QPs sollte in diesem Zusammenhang klargestellt werden, dass solange die o. g. Erleichterungen akzeptiert werden, für die QPs keine negativen Haftungsfolgen für die formalen Non-Compliance erwachsen werden. Hilfreich wäre auch eine Empfehlung des Bundesministeriums für Gesundheit oder des BfArM, in der aktuellen Krisensituation einer pragmatischen, risikobasierten Vorgehensweise den Vorzug gegenüber den üblichen innerbetrieblichen regulatorischen Vorgaben zu geben.

Gemäß EU-GMP Leitfaden müssen alle Arzneimittel-Chargen nach dem Import aus Drittstaaten vor der Freigabe für das Inverkehrbringen nochmals von einem Prüflabor in der EU getestet werden, was – je nach Arbeitsanfall und Personalsituation in den Prüflabors – teilweise einige Wochen in Anspruch nimmt. Mit Blick auf die angespannte Personalsituation in den Laboren, wäre das Aussetzen dieser Testungen hilfreich, sofern die Testungen in den Drittstaaten keine Hinweise auf Risiken ergeben haben und diese Labore gültige GMP-Zertifikate besitzen.

Position des BfArM:

Eine Verlängerung bestehender GMP-Zertifikate kann aus Sicht des BfArM in Erwägung gezogen werden, wenn keine Anhaltspunkte für einen möglichen Verstoß gegen die geltenden Regeln der Good Manufacturing Practice bestehen. Dieser Punkt obliegt jedoch primär der Zuständigkeit der Landesbehörden. Sofern die zuständige Landesbehörde fallbezogen erklärt, keine Anhaltspunkte zu haben, dass die geltenden GMP-Regeln nicht eingehalten werden, ist diese Erklärung für das BfArM und die Fortführung der entsprechenden regulatorischen Aktivitäten zunächst ausreichend.

Ein grundsätzlicher Verzicht auf Audits, wie in bestimmten Konstellationen seitens BAH vorgeschlagen, erscheint aus hiesiger Sicht nicht sachgerecht. Auch kann das BfArM keine Liste von „akzeptierten“ Wirkstoffherstellern veröffentlichen. Aus Sicht des BfArM muss gewährleistet bleiben, dass jeder pharmazeutische Unternehmer in der Lage ist, die Verantwortung für das von ihm vermarktete Produkt vollumfänglich zu übernehmen. Entsprechend wurde z. B. auch bei dem regulatorischen Konstrukt des „Informed Consent“ rechtlich verankert, dass dem pharmazeutischen Unternehmer, dem der Consent erteilt wird, voller Einblick in die Qualitätsdokumentation zu gewähren ist, um die Verantwortung für das Produkt übernehmen zu können. Insofern ist die sogenannte „QP declaration“ aus Sicht des BfArM eine nicht verzichtbare Unterlage zum Antrag. Die Qualified Person ist in der Position risikobasiert einschätzen zu können, auf welcher Grundlage sie die Erklärung abgeben und auf welche geeigneten Kenntnisse Dritter dabei zurückgegriffen werden kann.

Im Hinblick auf den Import aus Drittstaaten und das vorgeschlagene Aussetzen von Chargenprüfungen im EWR-Raum ist anzuführen, dass die analytischen Methoden häufig nicht identisch und die Ergebnisse damit nicht vergleichbar sind. Daher kann diesem Vorschlag aus Sicht des BfArM und auch anderer europäischer Mitgliedstaaten nicht gefolgt werden. Auch hier sollten Fragestellungen, die in den Zuständigkeitsbereich der Bundesländer fallen, vom BAH an das AATB-Vorsitzland (Hessen) gerichtet werden.

Vorschlag 5)

Aufrechterhaltung der Versorgung durch eine risikobasierte Anwendung formaler Fristen

Um darüber hinaus möglichst keine Arzneimittelchargen aus dem Markt nehmen zu müssen, beispielsweise aufgrund von Änderungen von Fach- und Gebrauchsinformationen sowie von Packmitteln, sollten alle korrekt gefertigten Chargen weiterhin in Verkehr gebracht werden dürfen, sofern die Anpassungen der informierenden Texte keine sicherheitsrelevanten Aspekte betreffen. Eine ähnliche Flexibilität wäre auch für die Umsetzung bereits genehmigter informierender Texte wünschenswert, sofern sicherheitsrelevante Aspekte nicht tangiert werden, so dass eine Umstellung der Produktion in der aktuellen Situation entfallen würde. Sollte es zu Engpässen kommen, könnten Ausnahmen von der Anforderung, alle informierenden Texte in deutscher Sprache zu haben, erlaubt werden, z. B. für Blisterpackungen, sofern die relevanten Angaben (Name, Stärke, pharmazeutischer Unternehmer, Verfalldatum) eindeutig identifizierbar sind. Darüber hinaus könnten Arzneimittelchargen, deren formale Laufzeit gemäß den Angaben in der Zulassung abläuft, weiterhin im Verkehr bleiben, sofern sich keine Hinweise auf Qualitätsbeeinträchtigung bei Laufzeitüberschreitung ableiten. Vor dem Hintergrund der aktuellen Schwierigkeiten im Warenverkehr kann es bei Wartezeiten beispielsweise an Grenzübergängen zu geringfügigen Überschreitungen der zulässigen Temperaturen kommen. In diesem Fall sollte ein risikobasierter Ansatz bei der Bewertung der Abweichungen zulässig sein.

Position des BfArM:

Aus Sicht des BfArM könnte den Vorschlägen weitgehend gefolgt werden. Allerdings ist auch hier auf die primäre Zuständigkeit der Landesbehörden hinzuweisen. Nach hiesiger Einschätzung muss insbesondere gewährleistet sein, dass sicherheitsrelevante Informationen nicht betroffen sind. Grundsätzlich erscheint eine Fall-zu-Fall Entscheidung sachgerecht. Auch hier sollten Fragestellungen, die in den Zuständigkeitsbereich der Bundesländer fallen, vom BAH an das AATB-Vorsitzland (Hessen) gerichtet werden.

Vorschlag 6)

Fehlerhaft serialisierte Arzneimittelpackungen freigeben

Immer wieder werden qualitativ einwandfreie Arzneimittelpackungen aufgrund von technischen Problemen bei der Serialisierung abgelehnt. Bislang werden diese Produkte in der Regel verworfen. In der jetzigen Krisenlage sollten diese Produkte für einen Zeitraum bis sechs Monate nach Beendigung der Pandemielage in Verkehr gebracht werden dürfen.

Position des BfArM:

Auch hier ist auf die primäre Zuständigkeit der Landesbehörden hinzuweisen.

In der Sondersitzung des Jour Fixe „Liefer- und Versorgungsengpässe“ vom 25.03.2020 wurde empfohlen, Fertigarzneimittel, die zur Vernichtung anstehen, da sie wegen einer fehlenden oder nicht ausreichenden Umsetzung regulatorischer Anforderungen nicht freigegeben werden konnten (z. B. fehlerhafte Serialisierung), sonst aber qualitativ einwandfrei sind, vorerst nicht zu vernichten. Die Arzneimittel sollten für den Fall eines Versorgungsmangels verfügbar bleiben. Im Falle einer Bekanntgabe eines Versorgungsmangels nach § 79 Abs. 5 AMG könnten diese Arzneimittel dann ggf. für den Verkehr freigegeben werden.

Es wurde unter anderem angeregt, in solchen Fällen Arzneimittel, für die die Anforderungen der Fälschungsschutzrichtlinie nicht oder nicht ordnungsgemäß umgesetzt wurden, für den Klinikbereich nutzbar zu machen, sofern dort ein Bedarf besteht.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 02.04.2020

GESCHZ 11-2020-61694

Corona-Pandemie / Mögliche regulatorische Anpassungen im Bereich Arzneimittel / follow up zur Telko 30.3.2020

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 113 BMG vom 01.04.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf das übersandte Papier des BAH „Notwendige Vereinfachungen von regulatorischen Anforderungen bezüglich des Inverkehrbringens von Arzneimitteln in Anbetracht der Corona-Pandemie“ bezieht das BfArM zu den Vorschlägen nachfolgend Stellung.

Das BfArM setzt sich aktiv dafür ein und verfolgt die dafür erforderlichen Wege mit Nachdruck, um auf Liefer- und Versorgungsengpässe adäquat und schnell reagieren zu können und mit dem Ziel, die Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln sicherzustellen. Hierzu bedarf es allerdings aus hiesiger Sicht im Bereich der Zulassung und Folgeverfahren nach gegenwärtiger Einschätzung keiner Sonderverfahren.

Das BfArM wird bei Verfahren mit Relevanz im Hinblick auf die Corona-Pandemie die bereits bestehenden Möglichkeiten der Flexibilität innerhalb des regulatorischen Regelwerkes gezielt nutzen um zeitliche Straffungen von Verfahren zu erreichen. In diesem Zusammenhang ist auch auf die Abstimmung der europäischen Mitgliedstaaten in der Koordinierungsgruppe (CMDh) zu verweisen, die sich zu einer Anfrage der „Medicines for Europe“ vom 20.03.2020 positioniert hatte (CMDh position on „Medicines for Europe“ letter on regulatory flexibilities“).

Zu den Vorschlägen des BAH im Einzelnen:

Vorschlag 1)

Wechsel von Wirkstofflieferanten und Lohnherstellern

Zur Vermeidung möglicher Liefer- und Versorgungsengpässe durch wegbrechende Zulieferung von Wirkstoffen haben viele Arzneimittel-Hersteller im Rahmen der Zulassungsdokumentation bereits mehrere Wirkstofflieferanten benannt. Um rasch auf eine verzögerte Belieferung von Seiten eines Wirkstoffherstellers reagieren zu können, sollte der Wechsel von einem Lieferanten auf den anderen möglichst unbürokratisch möglich sein. Sofern kein weiterer Lieferant in der Zulassungsdokumentation benannt wurde, sollten alternative Wirkstofflieferanten oder Lohnhersteller in einem beschleunigten Verfahren aufgenommen werden können. Wir schlagen vor, dies befristet als eine Variation mit einer Bearbeitungsfrist von 14 Tagen einzustufen. Da derzeit keine Vor-Ort-Audits möglich sind, sollten zur Qualifizierung eines alternativen Lieferanten risikobasiert auch Remote-Audits möglich sein.

Weiterhin sollte es einem derzeit nicht mehr aktiven Hersteller möglich sein, die Produktion eines Wirkstoffs bzw. Arzneimittels am selben Ort in Deutschland vereinfacht wiederaufzunehmen, sofern die Gegebenheiten dies unter Qualitätsaspekten zulassen.

Position des BfArM:

Aus Sicht des BfArM bedarf es, wie eingangs bereits erläutert, keiner zusätzlichen Sonderverfahren. Das bestehende Regelwerk klassifiziert Variations - anhand ihrer möglichen Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel - in die Variationstypen IA, IB und II. Diese Klassifikation ist gesetzlich verankert und bildet die Basis für die Abläufe und Zeitpläne der europäisch harmonisierten Verfahren. So ist auch die Einführung neuer Wirkstofflieferanten und Lohnhersteller, in Abhängigkeit von dem Bekanntheitsgrad der Dokumentation und der Relevanz der Änderungen, unterschiedlich klassifiziert (z. B. bei Wirkstoff mit CEP als einfache Typ IA Variation).

Verfahrensbeschleunigungen lassen sich durch Verkürzung der Zeitpläne und Straffung der Validierungszeiten erreichen. Dies kann und sollte innerhalb des bestehenden Regelwerkes erfolgen, zumal die Verfahren weiterhin europäisch koordiniert ablaufen müssen. Um die für die gegenwärtige Versorgung besonders relevanten Verfahren gezielt erkennen und priorisieren zu können, bedarf es hier der gezielten Information durch die pharmazeutischen Unternehmen und das in enger Abstimmung mit dem Bereich für Liefer- und Versorgungsengpässe im BfArM. Der Ansatz des BAH, Vor-Ort-Audits risikobasiert auch als Remote-Audits durchzuführen erscheint aus Sicht des BfArM in Abhängigkeit von der jeweiligen Risikoeinschätzung durch die Qualified Person (QP) grundsätzlich möglich.

Wir weisen darauf hin, dass der Vorschlag auch Aspekte enthält, die in der Zuständigkeit der Überwachungsbehörden und damit auf der Länderebene liegen (z. B. Reaktivierung von Wirkstoffherstellern). Hier wäre zu empfehlen, dass der BAH sich an das AATB-Vorsitzland (Hessen) wendet.

Vorschlag 2)

Verringerte Markteintrittsbarrieren für neue generische Produkte

Aufgrund der bestehenden bzw. sich abzeichnenden Liefer- und Versorgungsengpässen sind Arzneimittel-Hersteller bereit, zusätzlich zu ihrem bisherigen Portfolio weitere Arzneimittel mit generischen, gut bekannten Wirkstoffen herzustellen. Generische Produkte werden bereits heute in einem verkürzten Verfahren zugelassen. Allerdings könnten zusätzlich einzelne Anforderungen in Anbetracht der gegenwärtigen Situation temporär gelockert werden. Ggf. können weiterführende Daten beauftragt und zu einem späteren Zeitpunkt nachgereicht werden. Auch sollte der Austausch von Packmitteln erleichtert werden.

Position des BfArM:

Das BfArM verweist auf die vom BAH selbst angesprochenen und etablierten Möglichkeiten einer Zulassung generischer Produkte im sogenannten „vereinfachten Verfahren“. Von der Möglichkeit Auflagen zu erteilen wird das BfArM im Rahmen der bestehenden gesetzlichen Möglichkeiten Gebrauch machen. Eventuelle zusätzliche Packmittel sind über die Dokumentation zur pharmazeutischen Qualität mit einzuführen.

Vorschlag 3)

Qualitätssicherung innerhalb des pharmazeutischen Unternehmens - Aufgaben und Anerkennung der Sachkundigen Person (QP)

Entsprechend dem international gültigen Regelwerk für die Arzneimittelherstellung und -prüfung (Gute Herstellungspraktiken, Good Manufacturing Practices – GMP) ist innerhalb des Arzneimittel-herstellenden Betriebes eine Sachkundige Person (Qualified Person – QP) u. a. für die Endfreigabe einer hergestellten Charge verantwortlich. Hierzu führt die QP initial und mindestens alle drei Jahre ein Audit bei sämtlichen Lieferanten durch bzw. lässt diese durchführen. Parallel inspizieren die zuständigen Behörden – in Deutschland die auf Landesebene tätigen Überwachungsbehörden – diese Lieferanten in den Herkunftsländern. Ebenso wie andere Mitarbeiter der Arzneimittel-Hersteller arbeiten derzeit auch die QPs vielfach vom Homeoffice aus. Daher können diese zurzeit keine persönlichen Freigaben zum Inverkehrbringen und Zertifizierungen vornehmen und beispielsweise die Original-Dokumente von eigener Hand unterzeichnen. In dieser Situation sollten auch Remote-Chargenfreigaben unter Verwendung digitaler Signaturen akzeptiert werden.

Selbst größere Hersteller verfügen oft über nicht mehr als zwei Sachkundige Personen. In der aktuellen Corona-Situation können kurzfristig ganze Abteilungen von Quarantänemaßnahmen betroffen sein, so dass die Chargenprüfung und -freigabe an der Verfügbarkeit der Mitarbeiter scheitern kann. Kurzfristig eine neue QP als Ersatz zu finden, ist generell schwierig, da auch Freiberufler derzeit sehr stark ausgelastet sind. Zudem dauert die Bestätigung einer neuen QP durch die zuständigen Behörden normalerweise mehrere Wochen oder gar Monate. Allein die Beantragung des erforderlichen Führungszeugnisses kann je nach Bürgeramt ein bis zwei Monate dauern, die Ausstellung benötigt weitere zwei Wochen. Hier sollten die zuständigen Behörden zur Sicherstellung der Versorgung mit betroffenen Herstellern so pragmatisch wie möglich zusammenarbeiten und beispielsweise interne Mitarbeiter interimswise als QP anerkennen, soweit diese über die notwendigen Kenntnisse in der Arzneimittelherstellung und -prüfung verfügen.

Position des BfArM:

Einige der angesprochenen Punkte fallen nicht in die Zuständigkeit des BfArM. Das BfArM stimmt zu, dass in der aktuellen Situation unter bestimmten Bedingungen auch eine Remote-Chargenfreigabe nach risikobasierter Einschätzung durch die Qualified Person akzeptiert werden kann. Fragestellungen, die in den Zuständigkeitsbereich der Bundesländer fallen, sollten vom BAH an das AATB-Vorsitzland (Hessen) gerichtet werden.

Vorschlag 4)

Verlängerte Gültigkeit von GMP-Zertifikaten

Derzeit ist es aufgrund der Corona-Pandemie und der damit verbundenen Reisebeschränkungen sowohl für die zuständigen Behörden als auch die Unternehmen kaum möglich, Inspektions- und Auditintervalle einzuhalten. Dem Vernehmen nach wird auf europäischer Ebene bereits an einer Übergangsvorschrift gearbeitet, in der eine automatische Verlängerung der GMP-Zertifikate bekannter Betriebsstätten bis Ende des Jahres 2020 durch eine entsprechende Eintragung in die EUDRA GMDP Datenbank vorgesehen ist. Es wäre sinnvoll, auslaufende GMP-Zertifikate und Herstellungserlaubnisse von Lieferanten aus dem In- und Ausland automatisch bis sechs Monate nach Beendigung der Pandemie zu verlängern, sofern keine Hinweise auf Risiken bestehen. Zertifikate von Audits, die von Dritten durchgeführt wurden, sollten während der Pandemielage anerkannt werden. Auf Audits sollte in der aktuellen Situation ganz verzichtet werden, wenn für den Wirkstoff ein Zertifikat des Europäischen Arzneibuches (CEP) ausgestellt wurde, ein behördliches GMP-Zertifikat vorliegt oder der Wirkstofflieferant für andere Zulassungsinhaber bereits genehmigt wurde. Es wäre zudem hilfreich, wenn das BfArM eine Liste der Wirkstoffhersteller publizieren könnte, die bei anderen Zulassungsinhabern bereits ohne weitere Auflagen akzeptiert wurden.

Weiterhin wäre es hilfreich, bestehende Inspektionsintervalle bis zu einem Termin sechs Monate nach Beendigung der Corona-Pandemie zu verlängern oder – alternativ – kurzfristiger zu inspizierende Unternehmen risikobasiert identifizieren. Aufgrund der persönlichen Verantwortung und Haftung der QPs sollte in diesem Zusammenhang klargestellt werden, dass solange die o. g. Erleichterungen akzeptiert werden, für die QPs keine negativen Haftungsfolgen für die formalen Non-Compliance erwachsen werden. Hilfreich wäre auch eine Empfehlung des Bundesministeriums für Gesundheit oder des BfArM, in der aktuellen Krisensituation einer pragmatischen, risikobasierten Vorgehensweise den Vorzug gegenüber den üblichen innerbetrieblichen regulatorischen Vorgaben zu geben.

Gemäß EU-GMP Leitfaden müssen alle Arzneimittel-Chargen nach dem Import aus Drittstaaten vor der Freigabe für das Inverkehrbringen nochmals von einem Prüflabor in der EU getestet werden, was – je nach Arbeitsanfall und Personalsituation in den Prüflabors – teilweise einige Wochen in Anspruch nimmt. Mit Blick auf die angespannte Personalsituation in den Laboren, wäre das Aussetzen dieser Testungen hilfreich, sofern die Testungen in den Drittstaaten keine Hinweise auf Risiken ergeben haben und diese Labore gültige GMP-Zertifikate besitzen.

Position des BfArM:

Eine Verlängerung bestehender GMP-Zertifikate kann aus Sicht des BfArM in Erwägung gezogen werden, wenn keine Anhaltspunkte für einen möglichen Verstoß gegen die geltenden Regeln der Good Manufacturing Practice bestehen. Dieser Punkt obliegt jedoch primär der Zuständigkeit der Landesbehörden. Sofern die zuständige Landesbehörde fallbezogen erklärt, keine Anhaltspunkte zu haben, dass die geltenden GMP-Regeln nicht eingehalten werden, ist diese Erklärung für das BfArM und die Fortführung der entsprechenden regulatorischen Aktivitäten zunächst ausreichend.

Ein grundsätzlicher Verzicht auf Audits, wie in bestimmten Konstellationen seitens BAH vorgeschlagen, erscheint aus hiesiger Sicht nicht sachgerecht. Auch kann das BfArM keine Liste von „akzeptierten“ Wirkstoffherstellern veröffentlichen. Aus Sicht des BfArM muss gewährleistet bleiben, dass jeder pharmazeutische Unternehmer in der Lage ist, die Verantwortung für das von ihm vermarktete Produkt vollumfänglich zu übernehmen. Entsprechend wurde z. B. auch bei dem regulatorischen Konstrukt des „Informed Consent“ rechtlich verankert, dass dem pharmazeutischen Unternehmer, dem der Consent erteilt wird, voller Einblick in die Qualitätsdokumentation zu gewähren ist, um die Verantwortung für das Produkt übernehmen zu können. Insofern ist die sogenannte „QP declaration“ aus Sicht des BfArM eine nicht verzichtbare Unterlage zum Antrag. Die Qualified Person ist in der Position risikobasiert einschätzen zu können, auf welcher Grundlage sie die Erklärung abgeben und auf welche geeigneten Kenntnisse Dritter dabei zurückgegriffen werden kann.

Im Hinblick auf den Import aus Drittstaaten und das vorgeschlagene Aussetzen von Chargenprüfungen im EWR-Raum ist anzuführen, dass die analytischen Methoden häufig nicht identisch und die Ergebnisse damit nicht vergleichbar sind. Daher kann diesem Vorschlag aus Sicht des BfArM und auch anderer europäischer Mitgliedstaaten nicht gefolgt werden. Auch hier sollten Fragestellungen, die in den Zuständigkeitsbereich der Bundesländer fallen, vom BAH an das AATB-Vorsitzland (Hessen) gerichtet werden.

Vorschlag 5)

Aufrechterhaltung der Versorgung durch eine risikobasierte Anwendung formaler Fristen

Um darüber hinaus möglichst keine Arzneimittelchargen aus dem Markt nehmen zu müssen, beispielsweise aufgrund von Änderungen von Fach- und Gebrauchsinformationen sowie von Packmitteln, sollten alle korrekt gefertigten Chargen weiterhin in Verkehr gebracht werden dürfen, sofern die Anpassungen der informierenden Texte keine sicherheitsrelevanten Aspekte betreffen. Eine ähnliche Flexibilität wäre auch für die Umsetzung bereits genehmigter informierender Texte wünschenswert, sofern sicherheitsrelevante Aspekte nicht tangiert werden, so dass eine Umstellung der Produktion in der aktuellen Situation entfallen würde. Sollte es zu Engpässen kommen, könnten Ausnahmen von der Anforderung, alle informierenden Texte in deutscher Sprache zu haben, erlaubt werden, z. B. für Blisterpackungen, sofern die relevanten Angaben (Name, Stärke, pharmazeutischer Unternehmer, Verfalldatum) eindeutig identifizierbar sind. Darüber hinaus könnten Arzneimittelchargen, deren formale Laufzeit gemäß den Angaben in der Zulassung abläuft, weiterhin im Verkehr bleiben, sofern sich keine Hinweise auf Qualitätsbeeinträchtigung bei Laufzeitüberschreitung ableiten. Vor dem Hintergrund der aktuellen Schwierigkeiten im Warenverkehr kann es bei Wartezeiten beispielsweise an Grenzübergängen zu geringfügigen Überschreitungen der zulässigen Temperaturen kommen. In diesem Fall sollte ein risikobasierter Ansatz bei der Bewertung der Abweichungen zulässig sein.

Position des BfArM:

Aus Sicht des BfArM könnte den Vorschlägen weitgehend gefolgt werden. Allerdings ist auch hier auf die primäre Zuständigkeit der Landesbehörden hinzuweisen. Nach hiesiger Einschätzung muss insbesondere gewährleistet sein, dass sicherheitsrelevante Informationen nicht betroffen sind. Grundsätzlich erscheint eine Fall-zu-Fall Entscheidung sachgerecht. Auch hier sollten Fragestellungen, die in den Zuständigkeitsbereich der Bundesländer fallen, vom BAH an das AATB-Vorsitzland (Hessen) gerichtet werden.

Vorschlag 6)

Fehlerhaft serialisierte Arzneimittelpackungen freigeben

Immer wieder werden qualitativ einwandfreie Arzneimittelpackungen aufgrund von technischen Problemen bei der Serialisierung abgelehnt. Bislang werden diese Produkte in der Regel verworfen. In der jetzigen Krisenlage sollten diese Produkte für einen Zeitraum bis sechs Monate nach Beendigung der Pandemielage in Verkehr gebracht werden dürfen.

Position des BfArM:

Auch hier ist auf die primäre Zuständigkeit der Landesbehörden hinzuweisen.

In der Sondersitzung des Jour Fixe „Liefer- und Versorgungsengpässe“ vom 25.03.2020 wurde empfohlen, Fertigarzneimittel, die zur Vernichtung anstehen, da sie wegen einer fehlenden oder nicht ausreichenden Umsetzung regulatorischer Anforderungen nicht freigegeben werden konnten (z. B. fehlerhafte Serialisierung), sonst aber qualitativ einwandfrei sind, vorerst nicht zu vernichten. Die Arzneimittel sollten für den Fall eines Versorgungsmangels verfügbar bleiben. Im Falle einer Bekanntgabe eines Versorgungsmangels nach § 79 Abs. 5 AMG könnten diese Arzneimittel dann ggf. für den Verkehr freigegeben werden.

Es wurde unter anderem angeregt, in solchen Fällen Arzneimittel, für die die Anforderungen der Fälschungsschutzrichtlinie nicht oder nicht ordnungsgemäß umgesetzt wurden, für den Klinikbereich nutzbar zu machen, sofern dort ein Bedarf besteht.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
CC: <32@bfarm.de> [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 13.07.2022 07:57:48
Betreff: Bericht: "Daten zur Wirksamkeit COVID-19-Therapeutika bei
neuen Virusvarianten, insb. BA.1, 2, 4, 5: Molnupiravir"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie ein Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 13.07.2022

GESCHZ 3.01-2022-35819

Daten zur Wirksamkeit COVID-19-Therapeutika bei neuen Virusvarianten, insb. BA.1, 2, 4, 5: Molnupiravir

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 - 42002 - 05 vom 08.07.22

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In dem Erlass vom 08.07.2022 wird um eine Bewertung und Einschätzung der von MSD übersandten Daten (Tabelle 1, s. Anlage) zur Wirksamkeit von Molnupiravir gegen die SARS-CoV-2 Variante Omikron und ihre Subvarianten BA.1, 2, 4, und 5 gebeten.

Zur Wirksamkeit von Molnupiravir gegen die neuen Omikron-Varianten BA.1, 2, 4 und 5 liegen keine Daten aus randomisierten, klinischen Studien vor. Alle Zulassungsstudien wurden vor dem Auftreten beziehungsweise der Dominanz dieser Omikron-Subvarianten durchgeführt.

BA.1 und BA.1.1

Die von MSD zusammengestellten Daten (Tabelle 1, s. Anlage) sind dem BfArM weitestgehend bekannt und wurden im laufenden Zulassungsverfahren von Molnupiravir bewertet. Die Daten deuten darauf hin, dass die Aktivität von Molnupiravir gegen Omikron (B.1.1.529) und BA.1 erhalten bleibt. Weitere publizierte Daten (nicht in der Tabelle enthalten) zeigen ebenfalls eine ähnliche *in vitro* Aktivität von Molnupiravir gegenüber den verschiedenen SARS-CoV-2 Varianten Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621), und Omikron (B.1.1.529, einschließlich BA.1 und BA.1.1 Subvarianten), mit EC50-Werten im niedrigen mikromolaren Bereich¹. Dies deutet auf eine antivirale Aktivität von Molnupiravir gegenüber Omikron und diesen Subvarianten hin.

BA.2

Die publizierten *in vitro* Daten von Takashita *et al.*² (Tabelle 1) konnten zeigen, dass auch die BA.2 Subvariante empfindlich gegenüber Molnupiravir bleibt. Eine weitere publizierte Studie von Ohashi *et al.*³ liefert ebenfalls Hinweise darauf, dass die Subvarianten BA.1 und BA.2 empfindlich gegenüber Molnupiravir sind, diese Studie wurde jedoch vor Abschluss des Journal Review-Verfahrens („pre-proof“) veröffentlicht. Die Bestätigung der Aktivität von Molnupiravir gegenüber Omikron BA.2 im laufenden Zulassungsverfahren ist ausstehend und wird vor Abschluss des Verfahrens erwartet.

BA.4 und 5

Daten zur Aktivität von Molnupiravir gegen die Omikron-Subvarianten BA.4 und BA.5 - weder klinisch noch *in vivo* oder *in vitro* – liegen nicht vor.

Zusammenfassung

Insgesamt liegen limitierte Daten zur *in vitro* Wirksamkeit von Molnupiravir gegen Omikron einschließlich ihrer Subvarianten vor. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass Veränderungen zwischen Omikron-Subvarianten insgesamt geringer ausfallen, als zwischen Alpha-, Beta-, Gamma-, Mu-, und Omikron-Varianten⁴. Dies könnte darauf hindeuten, dass keine massiven Veränderungen in der Wirksamkeit von Molnupiravir gegen die SARS-CoV-2 Varianten BA.1, BA.2, BA.4 und BA.5 zu erwarten sind.



Prof. Dr. Karl Broich

Literatur

¹ Takashita *et al.*, Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant N Engl J Med 2022, 386:995-998, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2119407>

² Takashita *et al.*, Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2 N Engl J Med 2022; 386:1475-1477, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2201933>

³ Ohashi *et al.*, Different efficacies of neutralizing antibodies and antiviral drugs on SARSCoV-2 Omicron subvariants, BA.1 and BA.2, Antiviral Research (2022), <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105372>

⁴ Hachmann *et al.*, Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5, 2022, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2206576>



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 13.07.2022

GESCHZ 3.01-2022-35819

Daten zur Wirksamkeit COVID-19-Therapeutika bei neuen Virusvarianten, insb. BA.1, 2, 4, 5: Molnupiravir

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 - 42002 - 05 vom 08.07.22

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In dem Erlass vom 08.07.2022 wird um eine Bewertung und Einschätzung der von MSD übersandten Daten (Tabelle 1, s. Anlage) zur Wirksamkeit von Molnupiravir gegen die SARS-CoV-2 Variante Omikron und ihre Subvarianten BA.1, 2, 4, und 5 gebeten.

Zur Wirksamkeit von Molnupiravir gegen die neuen Omikron-Varianten BA.1, 2, 4 und 5 liegen keine Daten aus randomisierten, klinischen Studien vor. Alle Zulassungsstudien wurden vor dem Auftreten beziehungsweise der Dominanz dieser Omikron-Subvarianten durchgeführt.

BA.1 und BA.1.1

Die von MSD zusammengestellten Daten (Tabelle 1, s. Anlage) sind dem BfArM weitestgehend bekannt und wurden im laufenden Zulassungsverfahren von Molnupiravir bewertet. Die Daten deuten darauf hin, dass die Aktivität von Molnupiravir gegen Omikron (B.1.1.529) und BA.1 erhalten bleibt. Weitere publizierte Daten (nicht in der Tabelle enthalten) zeigen ebenfalls eine ähnliche *in vitro* Aktivität von Molnupiravir gegenüber den verschiedenen SARS-CoV-2 Varianten Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621), und Omikron (B.1.1.529, einschließlich BA.1 und BA.1.1 Subvarianten), mit EC50-Werten im niedrigen mikromolaren Bereich¹. Dies deutet auf eine antivirale Aktivität von Molnupiravir gegenüber Omikron und diesen Subvarianten hin.

BA.2

Die publizierten *in vitro* Daten von Takashita *et al.*² (Tabelle 1) konnten zeigen, dass auch die BA.2 Subvariante empfindlich gegenüber Molnupiravir bleibt. Eine weitere publizierte Studie von Ohashi *et al.*³ liefert ebenfalls Hinweise darauf, dass die Subvarianten BA.1 und BA.2 empfindlich gegenüber Molnupiravir sind, diese Studie wurde jedoch vor Abschluss des Journal Review-Verfahrens („pre-proof“) veröffentlicht. Die Bestätigung der Aktivität von Molnupiravir gegenüber Omikron BA.2 im laufenden Zulassungsverfahren ist ausstehend und wird vor Abschluss des Verfahrens erwartet.

BA.4 und 5

Daten zur Aktivität von Molnupiravir gegen die Omikron-Subvarianten BA.4 und BA.5 - weder klinisch noch *in vivo* oder *in vitro* – liegen nicht vor.

Zusammenfassung

Insgesamt liegen limitierte Daten zur *in vitro* Wirksamkeit von Molnupiravir gegen Omikron einschließlich ihrer Subvarianten vor. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass Veränderungen zwischen Omikron-Subvarianten insgesamt geringer ausfallen, als zwischen Alpha-, Beta-, Gamma-, Mu-, und Omikron-Varianten⁴. Dies könnte darauf hindeuten, dass keine massiven Veränderungen in der Wirksamkeit von Molnupiravir gegen die SARS-CoV-2 Varianten BA.1, BA.2, BA.4 und BA.5 zu erwarten sind.

Prof. Dr. Karl Broich

Literatur

¹ Takashita *et al.*, Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant N Engl J Med 2022, 386:995-998, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2119407>

² Takashita *et al.*, Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2 N Engl J Med 2022; 386:1475-1477, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2201933>

³ Ohashi *et al.*, Different efficacies of neutralizing antibodies and antiviral drugs on SARSCoV-2 Omicron subvariants, BA.1 and BA.2, Antiviral Research (2022), <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105372>

⁴ Hachmann *et al.*, Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5, 2022, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2206576>

Tabelle 1: Antivirale Aktivität von Molnupiravir und NHC gegen SARS-CoV-2-V

Study	Cell Type	SARS-CoV-2 Variant
Vangeel et al, 2022 doi: 10.1038/s41422-022-00619-9	Vero E6-GFP	Alpha
		Omikron
Bojkova et al, 2022 doi: 10.1038/s41422-022-00619-9	Caco-2	Delta
		Omikron-1 ^a
		Omikron-2 ^a
	Calu-3	Delta
		Omikron-1 ^a
		Omikron-2 ^a
Dabrowska et al, 2021 https://doi.org/10.1101/2021.12.21.473268	A549 (ACE2/TMPRSS2)	Delta
		Omikron
Rosales et al, 2022 https://doi.org/10.1101/2022.01.17.476685	HeLa	Delta
		Omikron
	Vero E6/TMPRSS2	Delta
		Omikron
Takashita et al, Jan 26 2022 DOI: 10.1056/NEJMc2119407	Vero E6/ TMPRSS2	Delta
		Omikron (B.1.1.529)
Takashita et al, Mar 09 2022 DOI: 10.1056/NEJMc2201933	Vero E6/ TMPRSS2	Omikron BA.2 ^b
Ohashi et al., 2022 https://doi.org/10.1101/2022.02.27.48214	Vero E6/ TMPRSS2	Delta
		Omikron (BA.1)
		Omikron (BA.2)
Li et al, 2022 doi: 10.1038/s41422-022-00618-w.	Calu-3	WT
		Omikron

B.1.1.529=SARS-CoV-2 Omikron variant; IC_{50} =half-maximal inhibitory concentration; GFP=green fluorescent protein; GISAID=Global Initiative on Sharing All Influenza Data; ID=identification; ND=not determined; SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus 2; USA=United States

a. SARS-CoV-2 Omikron (B.1.1.529) isolates Omikron 1 = FFM-SIM0550/2021, EPI_ISL_6959868, GenBank ID OL800702; and Omikron 2 = FFM-ZAF0396/2021, EPI_ISL_6959868, GenBank ID OL800702

b. SARS-CoV-2 Omikron BA.2 isolate hCoV-19/Japan/UT-NCD1288-2N/2022 (NCD1288-2N)

Varianten

Molnupiravir IC ₅₀ (μM)	NHC IC ₅₀ (μM)
3.6	2.3
1.9	ND
ND	0.81
ND	3.87
ND	2.85
ND	0.40
ND	0.94
ND	0.71
1.3	0.17
0.23	0.07
ND	12.8
ND	10.4
ND	1.81
ND	0.25
ND	0.83
ND	0.43
ND	0.67 ± 0.22
ND	0.28
ND	0.34
ND	0.46
1.97	ND
0.76	ND

green fluorescent protein;
red; NHC=N-hydroxycytidine;
s of America; WT=wild-type.

L_6959871, GenBank ID
00703).

288) = GISAID EPI_ISL_9595604.

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
'covid-19-vaccines@bmg.bund.de' <covid-19-vaccines@bmg.bund.de>; '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>; '113@bmg.bund.de' <113@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
An:
CC:
Gesendet am: 01.07.2022 20:03:00
Betreff: Bericht: "Daten zur Wirksamkeit COVID-19-Therapeutika bei neuen Virusvarianten, insb. BA.1, 2, 4, 5"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie ein Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 01.07.2022

GESCHZ 3.01-2022-33731

Daten zur Wirksamkeit COVID-19-Therapeutika bei neuen Virusvarianten, insb. BA.1, 2, 4, 5

Ihre Zeichen und Nachricht vom: AZ PGB - 42002 - 05/006 vom 27.06.22

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zum aktuellen Zeitpunkt zugelassene und/oder verfügbare antivirale Arzneimittel zur Behandlung von COVID-19 sind:

- Molnupiravir (Lagevrio®)
- Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®)
- Remdesivir (Veklury®).

Zur Wirksamkeit dieser Antiviralia gegen die neuen Omikron-Varianten BA.1, 2, 4 und 5 liegen keine Daten aus randomisierten, klinischen Studien vor. Alle Zulassungsstudien wurden vor dem Auftreten beziehungsweise der Dominanz dieser Omikron-Untervarianten durchgeführt.

Im Zulassungsverfahren von **Nirmatrelvir/Ritonavir** (Paxlovid) wurden *in vitro* Daten eingereicht, die zeigten, dass Nirmatrelvir in Zellkulturen eine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2-Isolate der Varianten Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) und **Omikron (B.1.1.529)** aufweist. Unter den getesteten Varianten wies die Beta-Variante (B.1.351) die geringste Empfindlichkeit auf¹. *In vivo* oder *in vitro* Daten zur Wirksamkeit von Paxlovid gegenüber den Omikron-Untervarianten BA.1, BA.2, BA.4 und BA.5 im Einzelnen liegen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor.

Für **Molnupiravir** (Lagevrio) ist das Zulassungsverfahren noch nicht abgeschlossen. Die *in vitro* Aktivität gegenüber den SARS-CoV-2 Varianten Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621), und **Omikron (B.1.1.529/BA.1 und BA.1.1)** war ähnlich, mit EC₅₀-Werten im niedrigen mikromolaren Bereich. Dies lässt eine antivirale Aktivität von Molnupiravir gegenüber diesen Omikron-Untervarianten vermuten. Daten zur Aktivität von Molnupiravir gegen Omikron BA.2 wurden vom Antragsteller gefordert und sind ausstehend. Daten zur Aktivität gegen die Omikron-Untervarianten BA.4 und BA.5 sind uns nicht bekannt.

In vitro zeigt **Remdesivir** (Veklury) gegen die Omikron-Varianten BA.1 und BA.2 eine ähnliche Aktivität wie gegen früher vorherrschende Virusvarianten. Für die Omikron-Varianten BA.2.12.1, BA.4 und BA.5 wurden kürzlich im Rahmen einer „Post-Authorisation-Measure“ neue Daten vom Zulassungsinhaber angefordert. Anhand von Sequenzanalysen geht man derzeit jedoch von einer vergleichbaren Wirksamkeit aus.

Publizierte *in vitro* Daten deuten ebenfalls darauf hin, dass die drei oben genannten Antiviralia auch gegen Omikron-Untervarianten wirksam sind (Tabelle 1)².

Monoclonal Antibody or Antiviral Drug	SARS-CoV-2 Variant					
	SARS-CoV-2/UT-NC002-1T/Human/2020/Tokyo (A)	SARS-CoV-2/UT-HP127-1Nf/Human/2021/Tokyo (Alpha/B.1.1.7)	hCoV-19/USA/MD-HP01542/2021 (Beta/B.1.351)	hCoV-19/Japan/TY7-503/2021 (Gamma/P.1)	hCoV-19/USA/WI-UW-5250/2021 (Delta/B.1.617.2)	hCoV-19/Japan/NC928-2N/2021 (Omicron/B.1.1.529)
Neutralization activity of monoclonal antibody — ng/ml†						
LY-CoV016, etesevimab	18.19±9.10	150.38±83.51	>50,000	>50,000	15.37±9.78	>50,000
LY-CoV555, bamlanivimab	4.69±1.43	2.65±1.30	9554.88±926.53	1601.65±896.02	641.73±324.79	>50,000
REGN10987, imdevimab	3.05±0.93	1.87±1.60	2.17±1.30	1.04±0.68	3.95±1.78	>50,000
REGN10933, casirivimab	2.79±1.87	2.74±1.84	757.13±287.91	187.69±128.88	2.89±1.78	14,110.70±1782.13
COV2-2196, tixagevimab	1.92±0.28	1.34±0.67	18.98±1.42	6.56±1.56	4.05±2.60	1299.94±406.58
COV2-2130, cilgavimab	7.70±2.20	3.60±1.62	10.03±3.05	4.00±2.70	12.76±2.93	443.87±167.96
S309, sotrovimab precursor	27.33±3.24	44.91±22.76	100.98±22.27	28.38±1.86	111.43±58.22	373.47±159.49
LY-CoV016 plus LY-CoV555	12.60±1.91	15.26±3.98	>10,000	2545.04±625.72	10.28±3.33	>10,000
REGN10987 plus REGN10933	3.53±0.66	1.55±0.78	5.18±1.45	2.11±0.48	1.91±0.79	>10,000
COV2-2196 plus COV2-2130	3.42±0.92	1.94±0.34	10.30±1.17	1.79±0.87	5.50±2.75	255.86±45.31
Viral susceptibility to drug — μM‡						
GS-441524§	1.04±0.32	0.83±0.19	0.63±0.20	0.91±0.33	1.12±0.20	1.28±0.42
EIDD-1931¶	0.51±0.14	0.95±0.17	0.60±0.21	0.41±0.13	0.83±0.41	0.43±0.08
PF-00835231	18.45±7.35	10.56±5.85	14.20±4.34	9.40±3.28	14.81±5.24	12.71±3.00

* Plus-minus values are means ±SD. The antibodies used in this work were produced in the authors' laboratory and are not identical to the commercially available products. The viral variants of SARS-CoV-2 are listed according to the World Health Organization labels for the Pango lineage.

† The individual monoclonal antibodies were tested at a starting concentration of 50,000 ng per milliliter as a 50% focus reduction neutralization titer. The monoclonal antibody combinations were tested at a starting concentration of 10,000 ng per milliliter for each antibody.

‡ In this category, the value is the 50% inhibitory concentration of the mean micromole value of triplicate reactions.

§ GS-441524 is the active form of remdesivir, an RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

¶ EIDD-1931 is the active form of molnupiravir, an RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

|| PF-00835231 is the active form of PF-07304814, a protease inhibitor.

Remdesivir (GS-441524), Molnupiravir (EIDD-1931) und PF-00835231, einem mit Nirmatrelvir chemisch verwandten, intravenös anzuwendenden Wirkstoff (nicht zugelassen), wurden hinsichtlich ihrer *in vitro* Aktivität gegen Omikron (B.1.1.529) getestet. Die *in vitro* Empfindlichkeit dieser Variante gegenüber allen drei Antiviralia erscheint dabei ähnlich im Vergleich zu früheren Varianten: die mittleren IC₅₀-Werte für Remdesivir, Molnupiravir, und PF-

00835231 unterschieden sich um Faktor 1,2 bzw. 0,8 bzw. 0,7². Die Autoren konnten in einer weiteren *in vitro* Studie zeigen, dass die Wirksamkeit auch gegenüber Omikron-Untervariante BA.2 erhalten zu bleiben scheint³.

Zusammenfassung

Insgesamt liegen limitierte Daten zur *in vitro* Wirksamkeit von Remdesivir, Nirmatrelvir/Ritonavir und Molnupiravir gegen Omikron und deren Untervarianten vor. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass Veränderungen zwischen Omikron-Untervarianten insgesamt geringer sind, als zwischen Alpha-, Beta-, Gamma-, Mu-, und Omikron-Varianten. Dies könnte darauf hindeuten, dass keine massiven Veränderungen in der Wirksamkeit der Antiviralia gegen SARS-CoV-2 Varianten BA.1, BA.2, BA.4 und BA.5 zu erwarten sind. Systematische klinische Daten zur Wirksamkeit der drei Antiviralia gegen die verschiedenen Omikron-Untervarianten liegen derzeit nicht vor.



Prof. Dr. Karl Broich

Literatur

¹ Paxlovid SmPC, Stand: 29.04.2022, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid#product-information-section>

² Takashita et al., Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant N Engl J Med 2022; 386:995-998, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2119407>

³ Takashita et al., Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2 N Engl J Med 2022; 386:1475-1477, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2201933>

⁴ Hachmann et al., Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5, 2022, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2206576>



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 01.07.2022

GESCHZ 3.01-2022-33731

Daten zur Wirksamkeit COVID-19-Therapeutika bei neuen Virusvarianten, insb. BA.1, 2, 4, 5

Ihre Zeichen und Nachricht vom: AZ PGB - 42002 - 05/006 vom 27.06.22

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zum aktuellen Zeitpunkt zugelassene und/oder verfügbare antivirale Arzneimittel zur Behandlung von COVID-19 sind:

- Molnupiravir (Lagevrio®)
- Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®)
- Remdesivir (Veklury®).

Zur Wirksamkeit dieser Antiviralia gegen die neuen Omikron-Varianten BA.1, 2, 4 und 5 liegen keine Daten aus randomisierten, klinischen Studien vor. Alle Zulassungsstudien wurden vor dem Auftreten beziehungsweise der Dominanz dieser Omikron-Untervarianten durchgeführt.

Im Zulassungsverfahren von **Nirmatrelvir/Ritonavir** (Paxlovid) wurden *in vitro* Daten eingereicht, die zeigten, dass Nirmatrelvir in Zellkulturen eine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2-Isolate der Varianten Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) und **Omikron (B.1.1.529)** aufweist. Unter den getesteten Varianten wies die Beta-Variante (B.1.351) die geringste Empfindlichkeit auf¹. *In vivo* oder *in vitro* Daten zur Wirksamkeit von Paxlovid gegenüber den Omikron-Untervarianten BA.1, BA.2, BA.4 und BA.5 im Einzelnen liegen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor.

Für **Molnupiravir** (Lagevrio) ist das Zulassungsverfahren noch nicht abgeschlossen. Die *in vitro* Aktivität gegenüber den SARS-CoV-2 Varianten Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621), und **Omikron (B.1.1.529/BA.1 und BA.1.1)** war ähnlich, mit EC₅₀-Werten im niedrigen mikromolaren Bereich. Dies lässt eine antivirale Aktivität von Molnupiravir gegenüber diesen Omikron-Untervarianten vermuten. Daten zur Aktivität von Molnupiravir gegen Omikron BA.2 wurden vom Antragsteller gefordert und sind ausstehend. Daten zur Aktivität gegen die Omikron-Untervarianten BA.4 und BA.5 sind uns nicht bekannt.

In vitro zeigt **Remdesivir** (Veklury) gegen die Omikron-Varianten BA.1 und BA.2 eine ähnliche Aktivität wie gegen früher vorherrschende Virusvarianten. Für die Omikron-Varianten BA.2.12.1, BA.4 und BA.5 wurden kürzlich im Rahmen einer „Post-Authorisation-Measure“ neue Daten vom Zulassungsinhaber angefordert. Anhand von Sequenzanalysen geht man derzeit jedoch von einer vergleichbaren Wirksamkeit aus.

Publizierte *in vitro* Daten deuten ebenfalls darauf hin, dass die drei oben genannten Antiviralia auch gegen Omikron-Untervarianten wirksam sind (Tabelle 1)².

Monoclonal Antibody or Antiviral Drug	SARS-CoV-2 Variant					
	SARS-CoV-2/UT-NC002-1T/Human/2020/Tokyo (A)	SARS-CoV-2/UT-HP127-1Nf/Human/2021/Tokyo (Alpha/B.1.1.7)	hCoV-19/USA/MD-HP01542/2021 (Beta/B.1.351)	hCoV-19/Japan/TY7-503/2021 (Gamma/P.1)	hCoV-19/USA/WI-UW-5250/2021 (Delta/B.1.617.2)	hCoV-19/Japan/NC928-2N/2021 (Omicron/B.1.1.529)
Neutralization activity of monoclonal antibody — ng/ml†						
LY-CoV016, etesevimab	18.19±9.10	150.38±83.51	>50,000	>50,000	15.37±9.78	>50,000
LY-CoV555, bamlanivimab	4.69±1.43	2.65±1.30	9554.88±926.53	1601.65±896.02	641.73±324.79	>50,000
REGN10987, imdevimab	3.05±0.93	1.87±1.60	2.17±1.30	1.04±0.68	3.95±1.78	>50,000
REGN10933, casirivimab	2.79±1.87	2.74±1.84	757.13±287.91	187.69±128.88	2.89±1.78	14,110.70±1782.13
COV2-2196, tixagevimab	1.92±0.28	1.34±0.67	18.98±1.42	6.56±1.56	4.05±2.60	1299.94±406.58
COV2-2130, cilgavimab	7.70±2.20	3.60±1.62	10.03±3.05	4.00±2.70	12.76±2.93	443.87±167.96
S309, sotrovimab precursor	27.33±3.24	44.91±22.76	100.98±22.27	28.38±1.86	111.43±58.22	373.47±159.49
LY-CoV016 plus LY-CoV555	12.60±1.91	15.26±3.98	>10,000	2545.04±625.72	10.28±3.33	>10,000
REGN10987 plus REGN10933	3.53±0.66	1.55±0.78	5.18±1.45	2.11±0.48	1.91±0.79	>10,000
COV2-2196 plus COV2-2130	3.42±0.92	1.94±0.34	10.30±1.17	1.79±0.87	5.50±2.75	255.86±45.31
Viral susceptibility to drug — μM‡						
GS-441524§	1.04±0.32	0.83±0.19	0.63±0.20	0.91±0.33	1.12±0.20	1.28±0.42
EIDD-1931¶	0.51±0.14	0.95±0.17	0.60±0.21	0.41±0.13	0.83±0.41	0.43±0.08
PF-00835231	18.45±7.35	10.56±5.85	14.20±4.34	9.40±3.28	14.81±5.24	12.71±3.00

* Plus-minus values are means ±SD. The antibodies used in this work were produced in the authors' laboratory and are not identical to the commercially available products. The viral variants of SARS-CoV-2 are listed according to the World Health Organization labels for the Pango lineage.

† The individual monoclonal antibodies were tested at a starting concentration of 50,000 ng per milliliter as a 50% focus reduction neutralization titer. The monoclonal antibody combinations were tested at a starting concentration of 10,000 ng per milliliter for each antibody.

‡ In this category, the value is the 50% inhibitory concentration of the mean micromole value of triplicate reactions.

§ GS-441524 is the active form of remdesivir, an RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

¶ EIDD-1931 is the active form of molnupiravir, an RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

|| PF-00835231 is the active form of PF-07304814, a protease inhibitor.

Remdesivir (GS-441524), Molnupiravir (EIDD-1931) und PF-00835231, einem mit Nirmatrelvir chemisch verwandten, intravenös anzuwendenden Wirkstoff (nicht zugelassen), wurden hinsichtlich ihrer *in vitro* Aktivität gegen Omikron (B.1.1.529) getestet. Die *in vitro* Empfindlichkeit dieser Variante gegenüber allen drei Antiviralia erscheint dabei ähnlich im Vergleich zu früheren Varianten: die mittleren IC₅₀-Werte für Remdesivir, Molnupiravir, und PF-

00835231 unterschieden sich um Faktor 1,2 bzw. 0,8 bzw. 0,7². Die Autoren konnten in einer weiteren *in vitro* Studie zeigen, dass die Wirksamkeit auch gegenüber Omikron-Untervariante BA.2 erhalten zu bleiben scheint³.

Zusammenfassung

Insgesamt liegen limitierte Daten zur *in vitro* Wirksamkeit von Remdesivir, Nirmatrelvir/Ritonavir und Molnupiravir gegen Omikron und deren Untervarianten vor. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass Veränderungen zwischen Omikron-Untervarianten insgesamt geringer sind, als zwischen Alpha-, Beta-, Gamma-, Mu-, und Omikron-Varianten. Dies könnte darauf hindeuten, dass keine massiven Veränderungen in der Wirksamkeit der Antiviralia gegen SARS-CoV-2 Varianten BA.1, BA.2, BA.4 und BA.5 zu erwarten sind. Systematische klinische Daten zur Wirksamkeit der drei Antiviralia gegen die verschiedenen Omikron-Untervarianten liegen derzeit nicht vor.

Prof. Dr. Karl Broich

Literatur

¹ Paxlovid SmPC, Stand: 29.04.2022, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid#product-information-section>

² Takashita et al., Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant N Engl J Med 2022; 386:995-998, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2119407>

³ Takashita et al., Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2 N Engl J Med 2022; 386:1475-1477, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2201933>

⁴ Hachmann et al., Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5, 2022, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2206576>

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
CC: <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 10 BfArM
<10@bfarm.de>; 10.3 <10.3@bfarm.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 14.05.2021 13:24:14
Betreff: Bericht: "DER SPIEGEL: Corona: WHO startet Studien mit drei potenziellen Covid-19-Medikamenten"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 14.05.2021

GESCHZ 10-2021-23035

DER SPIEGEL: Corona: WHO startet Studien mit drei potenziellen Covid-19-Medikamenten

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 11.05.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Für die o. g. klinische Prüfung (European DisCoVeRy for Solidarity: An Adaptive Pandemic and Emerging Infection Platform Trial) ist beim BfArM am 28.04.2021 ein Antrag auf Genehmigung gemäß § 42 Abs. 2 AMG unter der EudraCT-Nr. 2021-000541-41 eingegangen und wird derzeit fachlich bewertet. Als Antragsteller ist Gesundheit Nord gGmbH, Herr Prof. Dr. Mühlbauer, Sankt Jürgenstr. 1, 28177 Bremen, angegeben, der bereits für die SOLIDARITY-Studie als Antragsteller in Deutschland fungiert hat.

Imatinib ist ein von der Firma Novartis vertriebener Tyrosinkinase-Inhibitor, der unter dem Namen Glivec® zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML), von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und anderen malignen Erkrankungen zugelassen ist. Inzwischen ist die Substanz auch generisch verfügbar.

In vitro konnte eine Aktivität von Imatinib gegen SARS-CoV and MERS-CoV nachgewiesen werden. Des Weiteren gab es *in vitro* und im Mausmodell Hinweise für eine antiinflammatorische Wirkung bei Sepsis und akuten Leberversagen^{1,2,3}.

¹ Coleman CM. et al.: ABL kinase inhibitors are potent inhibitors of SARS-CoV and MERS-CoV fusion. Journal of virology 2016.

² Dyall J, et al: Repurposing of Clinically Developed Drugs for Treatment of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. Antimicrobial agents and chemotherapy 2014, 58

³ Aman J, et al: Effective treatment of edema and endothelial barrier dysfunction with imatinib. Circulation 2012, 126(23):2728-2738.

Andere Studien widersprachen einem antiviralen Effekt von Imatinib und postulierten teilweise einen immunmodulatorischen Effekt^{4,5}. Ebenso wurde die Hypothese aufgestellt, dass Imatinib Lungenödeme begrenzen könnte, die beim akuten Lungenversagen (ARDS) aufgrund von COVID-19 beobachtet werden. Ein gut dokumentierter Einzelfallbericht berichtete über die erfolgreiche Anwendung von Imatinib bei einem schweren COVID-19 Fall⁶. Wissenschaftlich valide Daten zu einer klinischen Wirksamkeit bei COVID-19 aus Studien fehlen jedoch bisher. Mehrere klinische, teils randomisierte, doppelt verblindete Placebo-kontrollierte Studien rekrutieren derzeit Patienten mit schwerer COVID-19 für eine Intervention mit Imatinib, beziehungsweise sind bereits beendet (COUNTER-COVID, NCT04346147, NCT04356495, NCT04394416). Ergebnisse aus diesen Studien sind jedoch bisher nicht publiziert.

Artemisinine einschließlich seiner Derivate Artesunat, Artemether und Dihydroartemisinin sind schizontozide Wirkstoffe, die oral z. B. in Fixkombination mit Lumefantrin aber auch anderen Kombinationspartnern zur Behandlung der unkomplizierten Malaria eingesetzt werden. Als Einzelsubstanz wird Artesunat parenteral zur Behandlung der komplizierten Malaria angewendet. Auch für Artemisinin-haltige Substanzen wurde *in vitro* eine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2 nachgewiesen und eine anti-inflammatorische Wirkung postuliert^{7,8,9}. In Afrika werden Artemisinin-haltige Tees und Limonaden beworben (z. B. CovidOrganics). Die WHO rät von deren Verwendung ab – gerade auch wegen des Risikos der Resistenzentwicklung gegen die Hauptsäule der derzeitigen Malariatherapie. Artemisinin wird zurzeit teilweise in Kombination mit anderen Substanzen in klinischen Studien zu COVID-19 untersucht (NCT04382040, NCT04374019, NCT04387240). Ergebnisse sind auch hier bisher nicht publiziert.

Nach Aussage von John-Arne Røttingen, wissenschaftlicher Direktor des Norwegischen Instituts für öffentliche Gesundheit und Vorsitzender des internationalen Lenkungsausschusses der Solidarity-Studie, wurden alle drei Medikamente sorgfältig ausgewählt, weil sie sich in kleineren klinischen Studien als vielversprechend erwiesen haben und weithin verfügbar sind¹⁰. Die breite Verfügbarkeit der Arzneimittel spielt unter Global Health Aspekten für die WHO eine wichtige Rolle¹¹.

⁴ Zhao H, Mendenhall M, Deininger MW: Imatinib is not a potent anti-SARS-CoV-2 drug. *Leukemia*. 2020 Nov;34(11):3085-3087.

⁵ Touret F, et al.: Preclinical evaluation of Imatinib does not support its use as an antiviral drug against SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.11.17.386904; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.17.386904>

⁶ Morales-Ortega A, et al. Imatinib for COVID-19: A case report. *Clin Immunol*. 2020 Sep;218:108518

⁷ Gendrot , et al. Antimalarial drugs inhibit the replication of SARS-CoV-2: An in vitro evaluation. *Travel Med Infect Dis*. Sep-Oct 2020;37:101873

⁸ Gilmore K, et al. In vitro efficacy of Artemisinin-based treatments against SARS-CoV-2. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.05.326637>

⁹ Kim SW, et al. Anti-inflammatory, Antioxidant and Antimicrobial Effects of Artemisinin Extracts from *Artemisia annua* L. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2015 Jan; 19(1): 21–27.

¹⁰ <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01090-z>

¹¹ <https://www.who.int/publications/m/item/a-coordinated-global-research-roadmap>

(Weitere) wissenschaftliche Rationalen, warum gerade Imatinib und Artesunat als neue Studienmedikationen für diese Studie gewählt wurden, sind dem BfArM nicht bekannt. Da es sich bei dem Arzneimittel Infliximab um einen monoklonalen Antikörper handelt, möchten wir hier auf die Zuständigkeit des PEI verweisen.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 14.05.2021

GESCHZ 10-2021-23035

DER SPIEGEL: Corona: WHO startet Studien mit drei potenziellen Covid-19-Medikamenten

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 11.05.21

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Für die o. g. klinische Prüfung (European DisCoVeRy for Solidarity: An Adaptive Pandemic and Emerging Infection Platform Trial) ist beim BfArM am 28.04.2021 ein Antrag auf Genehmigung gemäß § 42 Abs. 2 AMG unter der EudraCT-Nr. 2021-000541-41 eingegangen und wird derzeit fachlich bewertet. Als Antragsteller ist Gesundheit Nord gGmbH, Herr Prof. Dr. Mühlbauer, Sankt Jürgenstr. 1, 28177 Bremen, angegeben, der bereits für die SOLIDARITY-Studie als Antragsteller in Deutschland fungiert hat.

Imatinib ist ein von der Firma Novartis vertriebener Tyrosinkinase-Inhibitor, der unter dem Namen Glivec® zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML), von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und anderen malignen Erkrankungen zugelassen ist. Inzwischen ist die Substanz auch generisch verfügbar.

In vitro konnte eine Aktivität von Imatinib gegen SARS-CoV and MERS-CoV nachgewiesen werden. Des Weiteren gab es *in vitro* und im Mausmodell Hinweise für eine antiinflammatorische Wirkung bei Sepsis und akuten Leberversagen^{1,2,3}.

¹ Coleman CM, et al.: ABL kinase inhibitors are potent inhibitors of SARS-CoV and MERS-CoV fusion. Journal of virology 2016.

² Dyall J, et al: Repurposing of Clinically Developed Drugs for Treatment of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. Antimicrobial agents and chemotherapy 2014, 58

³ Aman J, et al: Effective treatment of edema and endothelial barrier dysfunction with imatinib. Circulation 2012, 126(23):2728-2738.

Andere Studien widersprachen einem antiviralen Effekt von Imatinib und postulierten teilweise einen immunmodulatorischen Effekt^{4,5}. Ebenso wurde die Hypothese aufgestellt, dass Imatinib Lungenödeme begrenzen könnte, die beim akuten Lungenversagen (ARDS) aufgrund von COVID-19 beobachtet werden. Ein gut dokumentierter Einzelfallbericht berichtete über die erfolgreiche Anwendung von Imatinib bei einem schweren COVID-19 Fall⁶. Wissenschaftlich valide Daten zu einer klinischen Wirksamkeit bei COVID-19 aus Studien fehlen jedoch bisher. Mehrere klinische, teils randomisierte, doppelt verblindete Placebo-kontrollierte Studien rekrutieren derzeit Patienten mit schwerer COVID-19 für eine Intervention mit Imatinib, beziehungsweise sind bereits beendet (COUNTER-COVID, NCT04346147, NCT04356495, NCT04394416). Ergebnisse aus diesen Studien sind jedoch bisher nicht publiziert.

Artemisinine einschließlich seiner Derivate Artesunat, Artemether und Dihydroartemisinin sind schizontozide Wirkstoffe, die oral z. B. in Fixkombination mit Lumefantrin aber auch anderen Kombinationspartnern zur Behandlung der unkomplizierten Malaria eingesetzt werden. Als Einzelsubstanz wird Artesunat parenteral zur Behandlung der komplizierten Malaria angewendet. Auch für Artemisinin-haltige Substanzen wurde *in vitro* eine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2 nachgewiesen und eine anti-inflammatorische Wirkung postuliert^{7,8,9}. In Afrika werden Artemisinin-haltige Tees und Limonaden beworben (z. B. CovidOrganics). Die WHO rät von deren Verwendung ab – gerade auch wegen des Risikos der Resistenzentwicklung gegen die Hauptsäule der derzeitigen Malariatherapie. Artemisinin wird zurzeit teilweise in Kombination mit anderen Substanzen in klinischen Studien zu COVID-19 untersucht (NCT04382040, NCT04374019, NCT04387240). Ergebnisse sind auch hier bisher nicht publiziert.

Nach Aussage von John-Arne Røttingen, wissenschaftlicher Direktor des Norwegischen Instituts für öffentliche Gesundheit und Vorsitzender des internationalen Lenkungsausschusses der Solidarity-Studie, wurden alle drei Medikamente sorgfältig ausgewählt, weil sie sich in kleineren klinischen Studien als vielversprechend erwiesen haben und weithin verfügbar sind¹⁰. Die breite Verfügbarkeit der Arzneimittel spielt unter Global Health Aspekten für die WHO eine wichtige Rolle¹¹.

⁴ Zhao H, Mendenhall M, Deininger MW: Imatinib is not a potent anti-SARS-CoV-2 drug. *Leukemia*. 2020 Nov;34(11):3085-3087.

⁵ Touret F, et al.: Preclinical evaluation of Imatinib does not support its use as an antiviral drug against SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.11.17.386904; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.17.386904>

⁶ Morales-Ortega A, et al. Imatinib for COVID-19: A case report. *Clin Immunol*. 2020 Sep;218:108518

⁷ Gendrot , et al. Antimalarial drugs inhibit the replication of SARS-CoV-2: An in vitro evaluation. *Travel Med Infect Dis*. Sep-Oct 2020;37:101873

⁸ Gilmore K, et al. In vitro efficacy of Artemisinin-based treatments against SARS-CoV-2. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.05.326637>

⁹ Kim SW, et al. Anti-inflammatory, Antioxidant and Antimicrobial Effects of Artemisinin Extracts from *Artemisia annua* L. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2015 Jan; 19(1): 21–27.

¹⁰ <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01090-z>

¹¹ <https://www.who.int/publications/m/item/a-coordinated-global-research-roadmap>

(Weitere) wissenschaftliche Rationalen, warum gerade Imatinib und Artesunat als neue Studienmedikationen für diese Studie gewählt wurden, sind dem BfArM nicht bekannt. Da es sich bei dem Arzneimittel Infliximab um einen monoklonalen Antikörper handelt, möchten wir hier auf die Zuständigkeit des PEI verweisen.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '123@bmg.bund.de' <123@bmg.bund.de>
CC: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '12 BMG' <12@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 28.04.2020 11:13:46
Betreff: Bericht: "Desinfektionsmechanismus für Türklinken der Firma Nobafin"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL

+49 (0)228 99 307-3219

FAX

+49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL

leitung@bfarm.de

INTERNET

www.bfarm.de

Bonn, 28.04.2020

3.01-2020-66964

Desinfektionsmechanismus für Türklinken der Firma Nobafin

GESCHZ

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 123-42002-05 BMG vom 23.04.2020

Berichtersteller/in:

Zu den Fragen zum Desinfektionsmechanismus für Türklinken der Firma Nobafin beziehen wir wie folgt Stellung:

Zu dem angesprochenen Produkt müsste zwecks Klärung der Einsatzmöglichkeit und Benennung von Ansprechpartnern zunächst die Produkteinstufung geklärt werden. Produkte mit der ausschließlichen Zweckbestimmung zur hygienischen Händedesinfektion, die nicht unter die Begriffsdefinition des § 2 Abs. 1 Arzneimittelgesetz fallen (z. B. nur zweckdienliche Angaben zur bakteriziden/viruziden Wirksamkeit ohne übertriebene Auslobung zur Verhütung, Heilung oder Linderung bestimmter Krankheiten), sind nicht als Arzneimittel einzustufen.

Der Anwendungszweck des geplanten Produktes scheint sich auf die hygienische Händedesinfektion (Reduktion der transienten Hautflora) zu beschränken. Hier wäre die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin BAuA zuständig (Biozide). Für die letztendliche Einstufung (Arzneimittel, Medizinprodukt oder Biozidprodukt) ist die zuständige Landesbehörde zuständig. Ferner weisen wir daraufhin, dass in der Praxis beim Einsatz von Produkten für die hygienische Händedesinfektion in medizinischen Einrichtungen gegebenenfalls länderspezifische Gesetze (Hygieneverordnungen der Bundesländer) zu berücksichtigen sind.

Prof. Dr. Karl Broich



Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL

+49 (0)228 99 307-3219

FAX

+49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL

leitung@bfarm.de

INTERNET

www.bfarm.de

Bonn, 28.04.2020

GESCHZ

3.01-2020-66964

Desinfektionsmechanismus für Türklinken der Firma Nobafin

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 123-42002-05 BMG vom 23.04.2020

Berichterstatter/in:

Zu den Fragen zum Desinfektionsmechanismus für Türklinken der Firma Nobafin beziehen wir wie folgt Stellung:

Zu dem angesprochenen Produkt müsste zwecks Klärung der Einsatzmöglichkeit und Benennung von Ansprechpartnern zunächst die Produkteinstufung geklärt werden. Produkte mit der ausschließlichen Zweckbestimmung zur hygienischen Händedesinfektion, die nicht unter die Begriffsdefinition des § 2 Abs. 1 Arzneimittelgesetz fallen (z. B. nur zweckdienliche Angaben zur bakteriziden/viruziden Wirksamkeit ohne übertriebene Auslobung zur Verhütung, Heilung oder Linderung bestimmter Krankheiten), sind nicht als Arzneimittel einzustufen.

Der Anwendungszweck des geplanten Produktes scheint sich auf die hygienische Händedesinfektion (Reduktion der transienten Hautflora) zu beschränken. Hier wäre die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin BAuA zuständig (Biozide). Für die letztendliche Einstufung (Arzneimittel, Medizinprodukt oder Biozidprodukt) ist die zuständige Landesbehörde zuständig. Ferner weisen wir daraufhin, dass in der Praxis beim Einsatz von Produkten für die hygienische Händedesinfektion in medizinischen Einrichtungen gegebenenfalls länderspezifische Gesetze (Hygieneverordnungen der Bundesländer) zu berücksichtigen sind.

i. V. 

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
<32@bfarm.de>; [REDACTED]
CC: [REDACTED] >; [REDACTED]
92 <92@bfarm.de>; 14
<14@bfarm.de>; 1 BfArM <1@bfarm.de>; 9 BfArM
<9@bfarm.de>
Gesendet am: 20.03.2020 13:21:32
Betreff: Bericht: "Desinfektionsmittel - Ausnahmen der AM-
Zulassungen: Schreiben an Zulassungsinhaber"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 20.03.2020

GESCHZ 3.01-2020-59138

Desinfektionsmittel - Ausnahmen der AM-Zulassungen: Schreiben an Zulassungsinhaber

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 BMG vom 19.03.2020

Anlagen: - 2 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Die in Anlage 1 beigelegte Allgemeinverfügung geht heute per Email allen Zulassungsinhaber für alkoholhaltige Arzneimittel zur Händedesinfektion (siehe dazu Anlage 2) zu. Die zuständigen Landesbehörden werden entsprechend informiert.

Zeitgleich ergeht eine gleichlautende Allgemeinverfügung an alle Zulassungsinhaber der Standardzulassungen für alkoholhaltige Desinfektionsmittel, die ausschließlich zur Händedesinfektion verwendet werden dürfen. Hierbei handelt es sich um die folgenden 4 Arzneimittel:

- 1999.98.99 (Ethanol 80 % V/V)
- 2109.98.99 (Ethanol 80 % V/V, vergällt mit Butan-2-on)
- 1599.98.99 (2-Popanol 70 % V/V)
- 1599.97.99 (2-Propanol 80 % V/V).

Zu alkoholhaltigen Medizinprodukten zur Flächendesinfektion:

In der 17. Ausgabe der Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren (Stand: 31. Oktober 2017) wird lediglich ein Produkt zur Flächendesinfektion auf Alkohol-Basis gelistet (Bacillof AF von Bode Chemie), welches zudem nicht als viruzid geführt ist.

Produkte zur Instrumentendesinfektion auf Alkohol-Basis werden von keiner Firma gelistet. Beim BfArM liegen keine Informationen zu Rezepturen und möglichen Auswirkungen von Verunreinigungen auf die Desinfektionswirkung vor. Zudem werden Biozide durch die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) zugelassen. Die Veröffentlichung einer Allgemeinverfügung für Flächendesinfektionsmittel durch das BfArM ist hier nicht möglich.

i.V. K.B.

Prof. Dr. Karl Broich

ATC-Code	ENR	AM-Name	DF	Wirkstoff
D08AX03	0244481	Skinman clear	Lösung zur Anwendung auf der Haut	Propanol
D08AX05	0001985	desmanol care	Lösung	Propanol, Ethanol
D08AX05	2134987	OP-SEPT Hände-Antisepticum	Lösung zur Anwendung auf der Haut	Propanol, Butan
D08AX08	2171526	Sterillium med	Lösung zur Anwendung auf der Haut	Ethanol
D08AX08	0830003	Manusept basic	Lösung	Ethanol
D08AX08	2188295	Skinman complete pure 96 % (v/v) Lösung zur Anwendung auf der Haut	Lösung zur Anwendung auf der Haut	Ethanol

D08AX08	2201646	desderman 78,2 g/100 g Lösung zur Anwendung auf der Haut	Lösung zur Anwendung auf der Haut	Ethanol
D08AX08	0001985	desmanol care	Lösung	2-Propanol, Ehtanol
D08AX08	2176445	Skinman complete 96 % (v/v) Lösung zur Anwendung auf der Haut	Lösung zur Anwendung auf der Haut	Ethanol
D08AX08	0118782	Spitacid	Lösung	Ethanol, Benzylalkohol, 2-Propanol
D08AX53	2186108	PentraMAN	Flüssigkeit zur Anwendung auf der Haut	Ethanol, Propanol
D08AX53	2161000	Softa-Man acute	Lösung zur Anwendung auf der Haut	Ethanol, Propanol
D08AX53	2160998	Softa-Man pure	Lösung zur Anwendung auf der Haut	Ethanol, Propanol

D08AX53	2160995	Softa-Man ViscoRub	Lösung zur Anwendung auf der Haut	Ethanol, Propanol
D08AX53	2138684	Nüscoman	Lösung zur Anwendung auf der Haut	Ethanol, Propanol
D08AX53	2103265	Softa-Man	Lösung zur Anwendung auf der Haut	Ethanol, Propanol
D08AX53	0725513	Promanum pure	Lösung zur Anwendung auf der Haut	Ethanol, Propanol
D08AX53	2160997	Softanol	Lösung zur Anwendung auf der Haut	Ethanol, Propanol
D08AX53	2160999	Lifoderm	Lösung zur Anwendung auf der Haut	Ethanol, Propanol
D08AX53	2102059	Desmanol N	Lösung	Milchsäure, 2-Propanol, 1-Propanol
D08AX53	2101772	Sensiva Händedesinfekti on	Lösung	Milchsäure, 2-Propanol, 1-Propanol

D08AX53	2154506	OP-Plus	Lösung	2-Propanol, 1-Propanol

MAH-Adresse	LB	E-Mail aus PNR, Firmenanschrift
Ecolab Deutschland GmbH, Ecolab-Allee 1, D-40789 Monheim am Rhein	Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit NRW - Zentrum für Öffentliche Gesundheit - Fachbereich 5, Arzneimittel, Von- Stauffenberg-Str. 36, 48151 Münster	
Schülke & Mayr GmbH, Robert-Koch-Str. 2, 22851 Norderstedt	Landesamt für soziale Dienste Schleswig-Holstein (LASD) - Dezernat Arzneimittelüberwachung, Adolf-Westphal-Str. 4, D- 24143 Kiel	
Laboratorium Dr. Deppe GmbH, Hooghe Weg 35, 47906 Kempen	Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit NRW - Zentrum für Öffentliche Gesundheit - Fachbereich 5, Arzneimittel, Von- Stauffenberg-Str. 36, 48151 Münster	
Bode Chemie GmbH, Melanchthonstr. 27, 22525 Hamburg	Freie und Hansestadt Hamburg Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz - Abteilung Pharmaziewesen und Medizinprodukte, Billstr. 80, 20539 Hamburg	
Bode Chemie GmbH, Melanchthonstr. 27, 22525 Hamburg	Freie und Hansestadt Hamburg Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz - Abteilung Pharmaziewesen und Medizinprodukte, Billstr. 80, 20539 Hamburg	
Ecolab Deutschland GmbH, Ecolab-Allee 1, D-40789 Monheim am Rhein	Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit NRW - Zentrum für Öffentliche Gesundheit - Fachbereich 5, Arzneimittel, Von- Stauffenberg-Str. 36, 48151 Münster	

Schülke & Mayr GmbH, Robert-Koch-Str. 2, 22851 Norderstedt	Landesamt für soziale Dienste Schleswig-Holstein (LASD) - Dezernat Arzneimittelüberwachung, Adolf-Westphal-Str. 4, D-24143 Kiel	
Schülke & Mayr GmbH, Robert-Koch-Str. 2, 22851 Norderstedt	Landesamt für soziale Dienste Schleswig-Holstein (LASD) - Dezernat Arzneimittelüberwachung, Adolf-Westphal-Str. 4, D-24143 Kiel	
Ecolab Deutschland GmbH, Ecolab-Allee 1, D-40789 Monheim am Rhein	Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit NRW - Zentrum für Öffentliche Gesundheit - Fachbereich 5, Arzneimittel, Von-Stauffenberg-Str. 36, 48151 Münster	
Ecolab Deutschland GmbH, Ecolab-Allee 1, D-40789 Monheim am Rhein	Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit NRW - Zentrum für Öffentliche Gesundheit - Fachbereich 5, Arzneimittel, Von-Stauffenberg-Str. 36, 48151 Münster	
Prisman GmbH, Otto-Hahn-Ring 6-18, 64653 Lorsch	Regierungspräsidium Darmstadt Pharmaziedezernat, Luisenplatz 1, 64283 Darmstadt	
B. Braun Melsungen Aktiengesellschaft, Carl-Braun-Str. 1, 34212 Melsungen	Regierungspräsidium Darmstadt Pharmaziedezernat, Luisenplatz 1, 64283 Darmstadt	
B. Braun Melsungen Aktiengesellschaft, Carl-Braun-Str. 1, 34212 Melsungen	Regierungspräsidium Darmstadt Pharmaziedezernat, Luisenplatz 1, 64283 Darmstadt	

B. Braun Melsungen Aktiengesellschaft, Carl-Braun-Str. 1, 34212 Melsungen	Regierungspräsidium Darmstadt Pharmaziedezernat, Luisenplatz 1, 64283 Darmstadt	
B. Braun Melsungen Aktiengesellschaft, Carl-Braun-Str. 1, 34212 Melsungen	Regierungspräsidium Darmstadt Pharmaziedezernat, Luisenplatz 1, 64283 Darmstadt	
B. Braun Melsungen Aktiengesellschaft, Carl-Braun-Str. 1, 34212 Melsungen	Regierungspräsidium Darmstadt Pharmaziedezernat, Luisenplatz 1, 64283 Darmstadt	
B. Braun Melsungen Aktiengesellschaft, Carl-Braun-Str. 1, 34212 Melsungen	Regierungspräsidium Darmstadt Pharmaziedezernat, Luisenplatz 1, 64283 Darmstadt	
B. Braun Melsungen Aktiengesellschaft, Carl-Braun-Str. 1, 34212 Melsungen	Regierungspräsidium Darmstadt Pharmaziedezernat, Luisenplatz 1, 64283 Darmstadt	
B. Braun Melsungen Aktiengesellschaft, Carl-Braun-Str. 1, 34212 Melsungen	Regierungspräsidium Darmstadt Pharmaziedezernat, Luisenplatz 1, 64283 Darmstadt	
Schülke & Mayr GmbH, Robert-Koch-Str. 2, 22851 Norderstedt	Landesamt für soziale Dienste Schleswig-Holstein (LAsD) - Dezernat Arzneimittelüberwachung, Adolf-Westphal-Str. 4, D- 24143 Kiel	
Schülke & Mayr GmbH, Robert-Koch-Str. 2, 22851 Norderstedt	Landesamt für soziale Dienste Schleswig-Holstein (LAsD) - Dezernat Arzneimittelüberwachung, Adolf-Westphal-Str. 4, D- 24143 Kiel	

Laboratorium Dr. Deppe GmbH, Hooghe Weg 35, 47906 Kempen	Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit NRW - Zentrum für Öffentliche Gesundheit - Fachbereich 5, Arzneimittel, Von- Stauffenberg-Str. 36, 48151 Münster	



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-3219
FAX +49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL leitung@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 20.03.2020

GESCHZ 3.01-2020-59138

Desinfektionsmittel - Ausnahmen der AM-Zulassungen: Schreiben an Zulassungsinhaber

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 BMG vom 19.03.2020

Anlagen: - 2 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Die in Anlage 1 beigefügte Allgemeinverfügung geht heute per Email allen Zulassungsinhaber für alkoholhaltige Arzneimittel zur Händedesinfektion (siehe dazu Anlage 2) zu. Die zuständigen Landesbehörden werden entsprechend informiert.

Zeitgleich ergeht eine gleichlautende Allgemeinverfügung an alle Zulassungsinhaber der Standardzulassungen für alkoholhaltige Desinfektionsmittel, die ausschließlich zur Händedesinfektion verwendet werden dürfen. Hierbei handelt es sich um die folgenden 4 Arzneimittel:

- 1999.98.99 (Ethanol 80 % V/V)
- 2109.98.99 (Ethanol 80 % V/V, vergällt mit Butan-2-on)
- 1599.98.99 (2-Popanol 70 % V/V)
- 1599.97.99 (2-Propanol 80 % V/V).

Zu alkoholhaltigen Medizinprodukten zur Flächendesinfektion:

In der 17. Ausgabe der Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren (Stand: 31. Oktober 2017) wird lediglich ein Produkt zur Flächendesinfektion auf Alkohol-Basis gelistet (Bacillof AF von Bode Chemie), welches zudem nicht als viruzid geführt ist.

Produkte zur Instrumentendesinfektion auf Alkohol-Basis werden von keiner Firma gelistet. Beim BfArM liegen keine Informationen zu Rezepturen und möglichen Auswirkungen von Verunreinigungen auf die Desinfektionswirkung vor. Zudem werden Biozide durch die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) zugelassen. Die Veröffentlichung einer Allgemeinverfügung für Flächendesinfektionsmittel durch das BfArM ist hier nicht möglich.

Prof. Dr. Karl Broich



An

Pharmazeutische Unternehmer

Allgemeinverfügung zu zeitlich befristeten Abweichungen vom Inhalt der Zulassung von alkoholhaltigen Arzneimitteln zur Händedesinfektion

Hiermit gibt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte nach Abstimmung mit dem Bundesministerium für Gesundheit bekannt:

Es werden für die alkoholhaltigen Arzneimittel, die ausschließlich zur Händedesinfektion zugelassen sind, Abweichungen vom Inhalt der Zulassung, befristet bis zum 30. Juni 2020, mit folgender Maßgabe gestattet:

- freie Wahl des Wirkstofflieferanten, unter Sicherstellung der Qualität bzw. pharmazeutischer Anforderungen
- Substitution nicht wirksamkeitsrelevanter Hilfsstoffe durch geeignete Alternativen (z.B. Vergällungsmittel), insofern nach Risikobewertung die identische Wirksamkeit gewährt werden kann)
- freie Wahl der primären Packmittel und Packmittelfarben für Flaschen, Spender und Kappen unter Beibehaltung der Qualitätsspezifikation und Vorgaben zur Qualifizierung
- Aussetzung der Spezifikationen zu Sporen in Arzneimitteln zur Beschleunigung der Freigabe
- Gewährleistung der viruziden Wirkung und Unbedenklichkeit der Arzneimittel

Ihre zuständige Landesbehörde wird darüber informiert.

Außerkräfttreten / Widerruf

Diese Allgemeinverfügung tritt mit Ablauf des 30.06.2020 außer Kraft.

Diese Allgemeinverfügung wird unter dem Vorbehalt des jederzeitigen Widerrufs erteilt.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Bonn einzulegen.

Von: Leitung [REDACTED]@bfarm.de>
An: [REDACTED]@bmg.bund.de'
[REDACTED]@bmg.bund.de>
CC: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 6 BfArM <6@bfarm.de>;
61 <61@bfarm.de>
Gesendet am: 22.04.2020 18:51:41
Betreff: Bericht: "DLF: Studie zu Malaria-Medikament - „Kein positiver
Effekt bei Covid-19“"

Sehr geehrter [REDACTED],
sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o.g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de

"Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit"



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 22. April 2020

GESCHZ 3.01-2020-66457

"DLF: Studie zu Malaria-Medikament - „Kein positiver Effekt bei Covid-19“

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 1 BMG vom 22.04.2020

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Untenstehend finden Sie eine Übersicht der derzeit in Deutschland vom BfArM genehmigten Studien mit Hydroxychloroquin bei COVID-19. In der Anlage finden Sie die erbetene tabellarische Übersicht zu der gegenwärtig publizierten Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit von Chloroquin und Hydroxychloroquin.

i.v. K.B.

Prof. Dr. Karl Broich

Aktualisierte tabellarische Aufstellung der in Deutschland vom BfArM genehmigten klinischen Prüfungen mit Hydroxychloroquin bei COVID-19

Studienkürzel:	COV-HCQ					
Sponsor-Code:	COV-HCQ					
EudraCT-Nr.:	2020-001224-33		BfArM-Vorlage-Nr.:	4044090		
Sponsor:	Universitätsklinikum Tübingen					
Titel:	Randomized controlled trial of hydroxychloroquine versus placebo for the treatment of adult patients with acute coronavirus disease 2019 – COVID-19					
Leiter (LKP):	Prof. Peter Kremsner, Tübingen					
Population:	Erwachsene			Gesunde:	Nein	
Teilnehmer:	In DE:	220	EU/EEA:		Weltweit:	
Studiendauer:	In DE:	1 Jahr 6 Monate			Insgesamt:	
Design:	Randomisiert:	Ja	Studienarme:	2	Placebo/SoC:	Placebo
Verblindung:	Doppelblind					
Studienarm 1:	800 mg an Tag 1, 600 mg Tag 2-7					
Studienarm 2:	Placebo					
Prüfzentren:	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Universitätsklinikum Tübingen, Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart					
Einschlusskriterien (wesentliche):	Alter ≥ 18 Jahre COVID-19 Erkrankung erfordert Hospitalisierung QTc Interval ≤ 450 msec					
Ausschlusskriterien (wesentliche):	Körpergewicht < 50 kg Hämodynamische Instabilität / Rhythmusinstabilität Akuter Myokardinfarkt Begleitmedikation die das QT/QTc Interval verlängert					
Pr. Endpunkt:	Virale Clearance definiert als Zeit bis zum Erreichen der SARS-CoV-2-spezifischen RNA-Kopienzahl ≤ 100 , gemessen durch rt-PCR in Rachenabstrichen					
Sek. Endpunkte:	Exploratorische Endpunkte: Krankenhausmortalität innerhalb von 60 Tagen Gesamtmortalität innerhalb von 60 Tagen Anteil der Patienten, der eine nicht-invasive Beatmung erfordert Anteil der Patienten, der eine invasive Beatmung erfordert Anteil der Patienten, der auf die Intensivstation eingewiesen wurde Dauer des Krankenhausaufenthalts Verringerung der viralen RNA-Last in Proben der oberen Atemwege, bewertet anhand der Fläche unter der Virenbelastungskurve Reduktion der viralen RNA-Last in Proben der oberen Atemwege, definiert als Abnahme der RNA-Last um 2 log-Stufen oder unter die Nachweisgrenze					
Status	Vom BfArM genehmigt					

Studienkürzel:						[Ä]
Sponsor-Code:	EFC16858					
EudraCT-Nr.:	2020-001270-29		BfArM-Vorlage-Nr.:	4044101		
Sponsor:	Sanofi-Aventis Recherche & Développement					
Titel:	An adaptive Phase 2/3, randomized, open-label study assessing efficacy and safety of hydroxychloroquine for hospitalized patients with moderate to severe COVID-19					
Leiter (LKP):	PD Dr. Clara Lehmann, Köln					
Population:	Erwachsene			Gesunde:		
Teilnehmer:	In DE:	80	EU/EEA:	350	Weltweit:	350
Studiendauer:	In DE:	2 Jahre 8 Monate			Insgesamt:	2 Jahre 8 Monate
Design:	Randomisiert:	ja	Studienarme:	2	Placebo/SoC:	SoC
Verblindung:	Nein					
Studienarm 1:	Quensyl/Hydroxychloroquin 800 mg gefolgt von 400 mg 6 Stunden ($\pm$ 1 Stunde) später als "Loading dose" an Tag 1, 200 mg 3xtgl. an den Tagen 2-10 + Standardbehandlung					
Studienarm 2:	Standardbehandlung ausschließlich					
Prüfzentren:	UK Köln (LKP)					
Einschlusskriterien (wesentliche):	Teilnehmer müssen mit einer Krankheit, die mit einer COVID-19-Pneumonie durch Thorax-Bildgebung und/oder klinische Untersuchung vereinbar ist, und mit einer mittelschweren bis schweren Erkrankung ins Krankenhaus eingewiesen werden Im Labor bestätigte SARS-CoV-2-Infektion Einsetzen von COVID-19-Symptomen $\leq$ 5 Tage vor der Randomisierung					
Ausschlusskriterien (wesentliche):	Teilnehmer mit kritischer Erkrankung oder Multiorganversagen Jegliche Kontraindikation gegenüber HCQ oder Intoleranz gegenüber HCQ Verwendung von antiarrhythmischen Medikamenten und Medikamenten, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern oder Torsades de Pointes (TdPs) verursachen Teilnehmer mit einer Anamnese von angeborener oder erworbener langer QT-Zeit, Arrhythmie, einer Familienanamnese von langer QT-Zeit oder plötzlichem Herztod oder einer anderen Herzerkrankung, die nach dem Urteil des Prüfarztes den Patienten einem höheren Risiko für eine Verlängerung der QTc-Zeit oder den plötzlichen Herztod aussetzen würde Teilnehmer mit den folgenden EKG-Befunden beim Screening: QTcF $>$ 470 msec bei Frauen oder $>$ 450 msec bei Männern oder Herzfrequenz $<$ 50 Schläge/Minute					
Pr. Endpunkt:	1. Phase 2: Veränderung des SpO ₂ /FiO ₂ -Verhältnisses vom Ausgangswert bis Tag 15. 2. Phase 3 (kann nach Überprüfung von Phase 2 erneut bewertet werden): Veränderung des SpO ₂ /FiO ₂ -Verhältnisses vom Ausgangswert bis Tag 15					
Sek. Endpunkte:	Phase 2 und Phase 3 (kann für Phase 3 basierend auf Phase 2 angepasst werden Ergebnisse): Veränderung des SpO ₂ /FiO ₂ -Verhältnisses gegenüber dem Ausgangswert an Tag 30 Zeit bis zum Abklingen des Fiebers, definiert als Körpertemperatur $\leq$ 36.6°C (Achselhöhle), oder $\leq$ 37.2°C (oral), oder $\leq$ 37.8°C (rektal oder im Ohr) für mindestens 48 Stunden ohne Antipyretika oder bis zur Entlassung, je nachdem, was früher eintritt Prozentualer Anteil der Patienten, die jede Schweregradbewertung auf der 7-Punkte-Ordinalskala angeben. Veränderung gegenüber dem Ausgangswert auf der 7-Punkte-Ordinalskala Quantitatives SARS-CoV-2-Virus-Nachweis im Nasenrachenabstrich. Prozentualer Anteil der Patienten mit SARS-CoV-2 im Nasenrachenabstrich nachweisbar. Anzahl der Teilnehmer mit schweren unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Behandlung oder der Studie führten. Anzahl der Teilnehmer mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.					
Status	Vom BfArM genehmigt					

Studienkürzel:	COMIHY					[Ä]
Sponsor-Code:	COMIHY					
EudraCT-Nr.:	2020-001512-26		BfArM-Vorlage-Nr.:	4044106		
Sponsor:	Universitätsklinikum Tübingen					
Titel:	Hydroxychloroquine for the treatment of mild COVID-19 disease					
Leiter (LKP):	Prof. Dr. Peter Kremsner, Tübingen					
Population:	Erwachsene			Gesunde:		
Teilnehmer:	In DE:	2700	EU/EEA:		Weltweit:	
Studiendauer:	In DE:	1 Jahr (18 Monate laut Prüfplan)			Insgesamt:	
Design:	Randomisiert:	Ja	Studienarme:	2	Placebo/SoC:	Placebo
Verblindung:	doppelblind					
Studienarm 1:	Hydroxychloroquin 600 mg an Tag 1, 600 mg Tag 2-7					
Studienarm 2:	Placebo					
Prüfzentren:	Universitätsklinikum Tübingen (LKP)					
Einschlusskriterien (wesentliche):	Milde COVID-19-Erkrankung mit ambulanter Behandlung nach Entscheidung des behandelnden Arztes Frühwarnwert für 2019-nCoV-infizierte Patienten ≤ 5					
Ausschlusskriterien (wesentliche):	Notwendigkeit für die Verabreichung von Sauerstoff Kurzatmigkeit in Ruheposition Kreatinin $> 2,0$ mg/dl Aktive oder klinisch bedeutsame Herzerkrankung einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse III oder höher) Anamnese oder aktueller Nachweis von klinisch signifikanten Herzrhythmusstörungen mit Ausnahme von Vorhofflimmern oder paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie Verwendung von Begleitmedikamenten, die das QT/QTc-Intervall verlängern					
Pr. Endpunkt:	Der primäre Endpunkt wird der Unterschied in der Dauer vom Beginn der Behandlung bis zum Abklingen der klinischen Zeichen und Symptome sein, die durch tägliche Selbstbeurteilung bei Hydroxychloroquin- gegenüber Placebo-behandelten Patienten beurteilt werden					
Sek. Endpunkte:	Differenz zwischen Hydroxychloroquin- und Placebo-behandelten Patienten auf einer ordinalen Outcomeskala bis zum 28. Tag (Tod, intensivpflichtig, Krankenhausaufenthalt erforderlich, ambulant, aber krank, gesund)					
Status	Vom BfArM genehmigt					

Studienkürzel:	COVID65+				[Ä]
Sponsor-Code:	COVID65+				
EudraCT-Nr.:	2020-001482-37		BfArM-Vorlage-Nr.:	4044116	
Sponsor:	University Hopsital Tuebingen				
Titel:	Randomized controlled trial of hydroxychloroquine versus placebo in early ambulatory diagnosis and treatment of elderly COVID19 Patients				
Leiter (LKP):	Prof. Dr. Michael Bitzer, Tübingen				
Population:	Ältere/ Erwachsene älter gleich 65 Jahre			Gesunde:	Nein
Teilnehmer:	In DE:	350	EU/EEA:		Weltweit: 1 Jahr
Studiendauer:	In DE:	1 Jahr 8 Monate laut Prüfplan)		Insgesamt:	
Design:	Randomisiert:	ja	Studienarme:	2	Placebo/SoC: Placebo
Verblindung:	doppelblind				
Studienarm 1:	Hydroxychloroquin 600 mg Tag 1, 400 mg Tag 2-7				
Studienarm 2:	Placebo				
Prüfzentren:	University Hospital Tübingen (LKP), University Hospital Ulm				
Einschluss-kriterien (wesentliche):	Alter $\geq$ 65 Jahre Leichte bis mittelschwere symptomatische Infektion der Atemwege Nachgewiesene SARS-Cov2-Infektion durch Rachenabstrich (PCR) Einsetzen der Symptome innerhalb der letzten 3 Tage vor der Randomisierung				
Ausschluss-kriterien (wesentliche):	Krankenhausaufenthalt bei Studieneinschluss Gewicht < 50 kg Akuter Myokardinfarkt Verwendung von Begleitmedikamenten, die das QT/QTc-Intervall verlängern. QTc > 450 ms Kreatinkinase $> 5 \times$ ULN Kreatinin $> 1,5$ mg/dl Unkorrigierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie Historie von hypoglykämischen Ereignissen Vorgeschichte oder gegenwärtige Herzrhythmusstörungen (ausgenommen Vorhofflimmern oder paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie)				
Pr. Endpunkt:	Hospitalisierung oder Tod				
Sek. Endpunkte:	Dauer des Krankenhausaufenthalts Zeit bis zur Hospitalisierung des Patienten Grund für die Hospitalisierung des Patienten Schweregrad der Krankheit bei Hospitalisierung Gesamtmortalität innerhalb von 30/60 Tagen COVID19-bezogene Mortalität innerhalb von 30/60 Tagen Anteil der Patienten, der eine invasive Beatmung erfordert Anteil der Patienten, der auf die Intensivstation aufgenommen wurde Rate der viralen Clearance, definiert als SARS-CoV2-spezifisch RNA-Kopienzahl < 100 in Rachenabstrichen				
Status	Vom BfArM genehmigt				

Studienkürzel:						[Ä]
Sponsor-Code:	WHO-SOLIDARITY-GERMANY					
EudraCT-Nr.:	2020-001549-38		BfArM-Vorlage-Nr.:	4044112		
Sponsor:	Gesundheit Nord gGmbH					
Titel:	An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care - WHO-SOLIDARITY-GERMANY					
Leiter (LKP):	Prof. Dr. med. Tobias Welte, Hannover					
Population:	Erwachsene			Gesunde:		
Teilnehmer:	In DE:	1000	EU/EEA:	4000	Weltweit:	12000
Studiendauer:	In DE:	8 Jahre			Insgesamt:	8 Jahre
Design:	Randomisiert:	Ja	Studienarme:	5	Placebo/SoC:	
Verblindung:	offen					
Studienarm 1:	Standardbehandlung					
Studienarm 2:	Standardbehandlung plus Remdesivir Tag 1 initial 200 mg IV, Tag 2 bis 10 täglich 100 mg IV					
Studienarm 3:	Standardbehandlung plus Hydroxychloroquin an Tag 1 initial 800 mg (4 Tabl.), nach 6h nochmals 800 mg (4 Tabl.), nach weiteren 6h 400 mg (2 Tabl.), nach 12h 400 mg (2 Tabl.) Tag 2 bis 10 zweimal täglich 400 mg (also 2x2 Tabl./d)					
Studienarm 4:	Standardbehandlung plus Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg (L/R) oral zweimal täglich für 14 Tage (also 2x2 Tabl./d oder 2x5 ml/d über nasogastrale Sonde)					
Studienarm 5:	Standardbehandlung plus Lopinavir/Ritonavir plus Interferon (β -1a) 400 mg/100 mg (L/R) oral zweimal täglich für 14 Tage plus Interferon β -1a, entweder 10 μ g i.v. einmal täglich für 6 Tage (wenn Patient beatmet) oder 44 μ g s.c. an Tag 1, Tag 3 und Tag 6 (insges. 3 Injektionen)					
Prüfzentren:	Medizinische Hochschule Hannover (LKP), Gesundheit Nord gGmbH (GeNo) - Klinikverbund Bremen, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Technische Universität München (TUM)					
Einschlusskriterien (wesentliche):	Erwachsene Patienten, 18 Jahre und älter Bestätigte SARS-CoV-2-Infektion Aufgrund von COVID-19 in die Krankenhausabteilung oder die Intensivstation eingewiesen Nichtvorhandensein von Kontraindikationen für eine der Studienbehandlungen					
Ausschlusskriterien (wesentliche):	Vorbehandlung mit einem Prüfpräparat in den letzten 29 Tagen Schwere Komorbidität mit Lebenserwartung <3 Monate nach Meinung der Prüfer. Akute Komorbidität innerhalb von 7 Tagen vor Einschluss wie z.B. Myokardinfarkt ASAT oder ALAT > 5x oberhalb der Normgrenze eGFR < 30 mL/min Verlängertes QT-Intervall (>450 ms) Akute oder Vorgeschichte einer schweren Depression oder eines Selbstmordversuchs HIV-Infektion, behandelt mit hochaktiver antiretroviraler Therapie (HAART)					
Pr. Endpunkt:	Gesamtmortalität					
Sek. Endpunkte:	28 Tage-Mortalität Dauer des Krankenhausaufenthalts aufgrund von COVID-19 Zeit bis zum ersten Aufenthalt und Dauer einer intensivmedizinischen Behandlung Zeit bis zur ersten Aufnahme und Dauer der mechanischen Beatmung Notwendigkeit und Dauer der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) Auftreten von Co- und Superinfektionen Auftreten von Organfunktionsstörungen Nierenversagen Herzversagen					
Status	Genehmigt mit Auflage der Nachreichung der fehlenden Unterschrift des Leiters der klinischen Prüfung (weiterhin noch ausstehend)					

Studie/ Erstautor	Therapie	Datum der Publikation	Studientyp/- güte	Anzahl Patienten	Endpunkte Wirksamkeit	Endpunkte Sicherheit	Anmerkungen
Chen J et al. (Shanghai Studie)	400 mg HCQ vs Kontrolle an 5 aufeinanderfolgenden Tagen	3/6/2020	monozentrische randomisierte Studie (Güte: Studienart für begrenzte Aussagen geeignet, aber Studie mit großen Mängeln behaftet)	30 (HCQ, n= 15 vs Kontrolle, n=15)	Virusnegativität: 86,7 % HCQ vs. 93,3 % Kontrolle - kein signifikanter Vorteil	nicht berichtet	Evidenz: unzureichend, wichtige methodische Schwächen; keine Schlüsse möglich

Gautret P et al. (Marseille Studie)	600 mg HCQ (+AZ) vs. kein HCQ an 10 aufeinanderfolgenden Tagen	3/20/2020	offene monozentrische nicht-randomisierte Studie (Studienart allenfalls für schwache Aussagen geeignet, aber Studie und Bericht mit deutlichen Schwächen behaftet)	36 (HCQ, n= 20 vs.kein HCQ, n= 16) 6 von 26 HCQ-Patienten nachträglich ausgeschlossen	Virusnegativität nach 6 Tagen (dieser Endpunkt war nicht vorher festgelegt: 65% HCQ (+/- AZ) vs. 18,8% kein HCQ; Virusnegativität: 100% HCQ + AZ (n=6) - statistisch signifikanter Vorteil für HCQ, klinische Wirksamkeitsdaten (sekundäre Endpunkte) nicht berichtet. Bedenklich, dass sich 5/6 ausgeschlossenen Patienten klinisch verschlechtert hatten.	nicht berichtet	Evidenz: sehr schwach, allenfalls ganz schwacher Hinweis der virologische Wirksamkeit von HCQ
-------------------------------------	--	-----------	--	--	---	-----------------	---

Chen Z et al. (Wuhan Studie)	400 mg HCQ vs Kontrolle an 5 aufeinanderfolgenden Tagen	3/22/2020	offene monozentrische nicht- randomisierte Studie (Güte: Studienart für begrenzte Aussagen geeignet, aber Studie mit deutlichen Schwächen behaftet)	62 (HCQ, n=31 vs. Kontrolle, n= 31)	HCQ vs kein HCQ: Fieberfreiheit: 2,2 Tagen vs. 3,2 Tage , Linderung Husten: 2,0 Tagen vs. 3,1 Tage, Radiologische Verbesserung 80% vs. 55% - signifikante Vorteile für HCQ	zwei Patienten in der HCQ-Gruppe, 1x Kopfschmerzen, 1x Hautausschlag – beide mit Schweregrad mild	Evidenz: schwach; allenfalls schwacher Hinweis auf Wirksamkeit von HCQ
Molina JM et al. (Wuhan Studie)	600 mg HCQ + AZ an 10 aufeinanderfolgenden Tagen	3/30/2020	Letter to editor mit Patientenserie (keine Studie, keine Aussage zur Wirksamkeit)	11	Viruspositivität an Tag 5 oder 6: 80 % (=Virusnegativität: 20 %) - Ergebnisse widersprechen Chen J und Gautret P	1 Patient mit potentiell gefährlicher kardialer Nebenwirkung (QT- Intervall Verlängerung > 60 ms)	Evidenz: unzureichend;

Mahévas M et al. (Frankreich Studie)	600 mg HCQ vs. kein HCQ an den ersten beiden Tagen nach Hospitalisierung	4/14/2020	Auswertung von Routinedaten auf Basis von Patientenakten (Güte: qualitativ gut, aber Studienart nicht geeignet für verlässliche Aussagen zur Wirksamkeit)	181 (HCQ, n= 84 vs. kein HCQ, n= 97)	HCQ vs. kein-HCQ: Sterblichkeit 3 vs 4 Vorkommnisse, RR 0.61, 95% CI 0.13–2.89; Transfer auf Intensivstation 16 vs 21 Vorkommnisse, RR 0.91, 95% CI 0.47–1.80; akutes Lungenversagen (ARDS) 24 vs 23 Vorkommnisse, RR 1.14, 95% CI 0.65–2.00; kein Hinweis auf Wirksamkeit	HCQ-Gruppe: bei 8 Patienten (9,5%) Therapieabbruch wegen QT-Zeit Verlängerungen; bei 7 Patienten klinisch sehr bedenkliche QT Zeit Verlängerungen von mehr 60 ms. Keine Informationen zu klinisch manifesten kardialen Nebenwirkungen.	Evidenz: sehr ernstzunehmende Hinweise auf klinisch relevante kardiale Sicherheitsbedenken bei Anwendung von HCQ
Tang W et al. (China Studie)	1200 mg HCQ an 3 Tagen gefolgt von 800 mg HCQ über 14-21 Tage vs. Kontrolle	4/14/2020	multizentrische, offene, randomisierte klinische Studie (Güte: Studienart gut für verlässliche Aussagen zur Wirksamkeit, Studie selbst hat methodische Schwächen)	150 (HCQ, n= 75 vs. kein HCQ, n= 75)	kein Vorteil hinsichtlich Virusnegativität an Tag 28: 85,4 % HCQ vs. 81,3 % Kontrolle; kein Unterschied hinsichtlich medianer Zeit bis Symptombesserung, signifikante Verbesserung der Symptomatik in einer Subgruppe in 2.ter Woche HCQ vs. Kontrolle (Hazard ratio, 8.83, 95%CI, 1.09 to 71.3)	Nebenwirkungen in 30% HCQ vs. 8.8% Kontrolle; ; 10% Durchfall in HCQ Gruppe vs. 0% in Kontrolle	Evidenz: schwach, sehr schwacher Hinweis der Wirksamkeit von HCQ

Maganoli J et al. (USA Studie)	HCQ +AZ vs. HCQ vs. kein HCQ	4/16/2020	retrospektive Kohortenstudie (Güte: qualitativ sehr gut, aber Studienart nicht geeignet für grundsätzliche Aussagen zur Wirksamkeit)	368 (HCQ, n=97; HCQ+AZ, n=113; kein HCQ, n=158)	Sterblichkeit HCQ vs. kein-HCQ (Hazard Ratio 2.61 (95% CI 1.1-6.17); - statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeit mit HCQ, aber nicht mit HCQ+AZ; kein Unterschied für Wahrscheinlichkeit für Beatmungspflichtigkeit	nicht berichtet	Evidenz: ernstzunehmende Hinweise auf Sicherheitsbedenken bei Anwendung von HCQ , schwacher Hinweis auf fehlende Wirksamkeit
Borba M et al. (Brasilien Studie)	2x 600 mg CQ +AZ + CEF an 10 aufeinanderfolgenden Tagen vs. 450 mg CQ +AZ + CEF an 5 aufeinanderfolgenden Tagen	4/16/2020	doppelt verblindete, randomisierte klinische Studie der Phase IIb (Güte: gut, für grundsätzliche Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit)	81 (CQ Hochdosis, n= 41 vs. CQ Niedrigdosis, n= 40)	Hochdosis CQ vs Niedrigdosis CQ: Trend zu höherer Letalität (39% vs. ~15%)	Hochdosis CQ vs Niedrigdosis CQ: mehr QTc>500ms (18,9 vs. 11,1%); 1 Patient Rhabdomyolyse; 2 Patienten ventrikuläre Tachykardie vor Tod (Studie vorzeitig abgebrochen)	Evidenz: keine Aussage zu Wirksamkeit möglich, sehr ernstzunehmende Hinweise auf klinisch relevante kardiale Sicherheitsbedenken bei Anwendung von Hochdosis CQ

Generelle Anmerkungen:

Die Patientenpopulationen (demographische Ausgangswerte, Schweregrad der Erkrankung, Ethnien) , die Therapieregime d.h. Dosierungen und Dauer und Begleitmedikation
Die Bestimmung der Viruskonzentrationen ist bisher nicht als Korrelat/Surrogat für klinische Wirksamkeit etabliert.



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 22. April 2020

GESCHZ. 3.01-2020-66457

"DLF: Studie zu Malaria-Medikament - „Kein positiver Effekt bei Covid-19“

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 1 BMG vom 22.04.2020

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Untenstehend finden Sie eine Übersicht der derzeit in Deutschland vom BfArM genehmigten Studien mit Hydroxychloroquin bei COVID-19. In der Anlage finden Sie die erbetene tabellarische Übersicht zu der gegenwärtig publizierten Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit von Chloroquin und Hydroxychloroquin.

Prof. Dr. Karl Broich

Aktualisierte tabellarische Aufstellung der in Deutschland vom BfArM genehmigten klinischen Prüfungen mit Hydroxychloroquin bei COVID-19

Studienkürzel:	COV-HCQ					
Sponsor-Code:	COV-HCQ					
EudraCT-Nr.:	2020-001224-33		BfArM-Vorlage-Nr.:	4044090		
Sponsor:	Universitätsklinikum Tübingen					
Titel:	Randomized controlled trial of hydroxychloroquine versus placebo for the treatment of adult patients with acute coronavirus disease 2019 – COVID-19					
Leiter (LKP):	Prof. Peter Kremsner, Tübingen					
Population:	Erwachsene			Gesunde:	Nein	
Teilnehmer:	In DE:	220	EU/EEA:		Weltweit:	
Studiendauer:	In DE:	1 Jahr 6 Monate			Insgesamt:	
Design:	Randomisiert:	Ja	Studienarme:	2	Placebo/SoC:	Placebo
Verblindung:	Doppelblind					
Studienarm 1:	800 mg an Tag 1, 600 mg Tag 2-7					
Studienarm 2:	Placebo					
Prüfzentren:	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Universitätsklinikum Tübingen, Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart					
Einschlusskriterien (wesentliche):	Alter ≥ 18 Jahre COVID-19 Erkrankung erfordert Hospitalisierung QTc Interval ≤ 450 msec					
Ausschlusskriterien (wesentliche):	Körpergewicht < 50 kg Häodynamische Instabilität / Rhythmusinstabilität Akuter Myokardinfarkt Begleitmedikation die das QT/QTc Interval verlängert					
Pr. Endpunkt:	Virale Clearance definiert als Zeit bis zum Erreichen der SARS-CoV-2-spezifischen RNA-Kopienzahl ≤ 100 , gemessen durch rt-PCR in Rachenabstrichen					
Sek. Endpunkte:	Exploratorische Endpunkte: Krankenhausmortalität innerhalb von 60 Tagen Gesamtmortalität innerhalb von 60 Tagen Anteil der Patienten, der eine nicht-invasive Beatmung erfordert Anteil der Patienten, der eine invasive Beatmung erfordert Anteil der Patienten, der auf die Intensivstation eingewiesen wurde Dauer des Krankenhausaufenthalts Verringerung der viralen RNA-Last in Proben der oberen Atemwege, bewertet anhand der Fläche unter der Virenbelastungskurve Reduktion der viralen RNA-Last in Proben der oberen Atemwege, definiert als Abnahme der RNA-Last um 2 log-Stufen oder unter die Nachweisgrenze					
Status	Vom BfArM genehmigt					

Studienkürzel:						[Ä]
Sponsor-Code:	EFC16858					
EudraCT-Nr.:	2020-001270-29		BfArM-Vorlage-Nr.:	4044101		
Sponsor:	Sanofi-Aventis Recherche & Développement					
Titel:	An adaptive Phase 2/3, randomized, open-label study assessing efficacy and safety of hydroxychloroquine for hospitalized patients with moderate to severe COVID-19					
Leiter (LKP):	PD Dr. Clara Lehmann, Köln					
Population:	Erwachsene			Gesunde:		
Teilnehmer:	In DE:	80	EU/EEA:	350	Weltweit:	350
Studiendauer:	In DE:	2 Jahre 8 Monate			Insgesamt:	2 Jahre 8 Monate
Design:	Randomisiert:	ja	Studienarme:	2	Placebo/SoC:	SoC
Verblindung:	Nein					
Studienarm 1:	Quensyl/Hydroxychloroquin 800 mg gefolgt von 400 mg 6 Stunden ($\pm$ 1 Stunde) später als "Loading dose" an Tag 1, 200 mg 3xtgl. an den Tagen 2-10 + Standardbehandlung					
Studienarm 2:	Standardbehandlung ausschließlich					
Prüfzentren:	UK Köln (LKP)					
Einschlusskriterien (wesentliche):	Teilnehmer müssen mit einer Krankheit, die mit einer COVID-19-Pneumonie durch Thorax-Bildgebung und/oder klinische Untersuchung vereinbar ist, und mit einer mittelschweren bis schweren Erkrankung ins Krankenhaus eingewiesen werden Im Labor bestätigte SARS-CoV-2-Infektion Einsetzen von COVID-19-Symptomen $\leq$ 5 Tage vor der Randomisierung					
Ausschlusskriterien (wesentliche):	Teilnehmer mit kritischer Erkrankung oder Multiorganversagen Jegliche Kontraindikation gegenüber HCQ oder Intoleranz gegenüber HCQ Verwendung von antiarrhythmischen Medikamenten und Medikamenten, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern oder Torsades de Pointes (TdPs) verursachen Teilnehmer mit einer Anamnese von angeborener oder erworbener langer QT-Zeit, Arrhythmie, einer Familienanamnese von langer QT-Zeit oder plötzlichem Herztod oder einer anderen Herzerkrankung, die nach dem Urteil des Prüfarztes den Patienten einem höheren Risiko für eine Verlängerung der QTc-Zeit oder den plötzlichen Herztod aussetzen würde Teilnehmer mit den folgenden EKG-Befunden beim Screening: QTcF $>$ 470 msec bei Frauen oder $>$ 450 msec bei Männern oder Herzfrequenz $<$ 50 Schläge/Minute					
Pr. Endpunkt:	1. Phase 2: Veränderung des SpO ₂ /FiO ₂ -Verhältnisses vom Ausgangswert bis Tag 15. 2. Phase 3 (kann nach Überprüfung von Phase 2 erneut bewertet werden): Veränderung des SpO ₂ /FiO ₂ -Verhältnisses vom Ausgangswert bis Tag 15					
Sek. Endpunkte:	Phase 2 und Phase 3 (kann für Phase 3 basierend auf Phase 2 angepasst werden Ergebnisse): Veränderung des SpO ₂ /FiO ₂ -Verhältnisses gegenüber dem Ausgangswert an Tag 30 Zeit bis zum Abklingen des Fiebers, definiert als Körpertemperatur $\leq$ 36.6°C (Achselhöhle), oder $\leq$ 37.2°C (oral), oder $\leq$ 37.8°C (rektal oder im Ohr) für mindestens 48 Stunden ohne Antipyretika oder bis zur Entlassung, je nachdem, was früher eintritt Prozentualer Anteil der Patienten, die jede Schweregradbewertung auf der 7-Punkte-Ordinalskala angeben. Veränderung gegenüber dem Ausgangswert auf der 7-Punkte-Ordinalskala Quantitatives SARS-CoV-2-Virus-Nachweis im Nasenrachenabstrich. Prozentualer Anteil der Patienten mit SARS-CoV-2 im Nasenrachenabstrich nachweisbar. Anzahl der Teilnehmer mit schweren unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Behandlung oder der Studie führten. Anzahl der Teilnehmer mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.					
Status	Vom BfArM genehmigt					

Studienkürzel:	COMIHY					[Ä]
Sponsor-Code:	COMIHY					
EudraCT-Nr.:	2020-001512-26		BfArM-Vorlage-Nr.:	4044106		
Sponsor:	Universitätsklinikum Tübingen					
Titel:	Hydroxychloroquine for the treatment of mild COVID-19 disease					
Leiter (LKP):	Prof. Dr. Peter Kremsner, Tübingen					
Population:	Erwachsene			Gesunde:		
Teilnehmer:	In DE:	2700	EU/EEA:		Weltweit:	
Studiendauer:	In DE:	1 Jahr (18 Monate laut Prüfplan)			Insgesamt:	
Design:	Randomisiert:	Ja	Studienarme:	2	Placebo/SoC:	Placebo
Verblindung:	doppelblind					
Studienarm 1:	Hydroxychloroquin 600 mg an Tag 1, 600 mg Tag 2-7					
Studienarm 2:	Placebo					
Prüfzentren:	Universitätsklinikum Tübingen (LKP)					
Einschlusskriterien (wesentliche):	Milde COVID-19-Erkrankung mit ambulanter Behandlung nach Entscheidung des behandelnden Arztes Frühwarnwert für 2019-nCoV-infizierte Patienten ≤ 5					
Ausschlusskriterien (wesentliche):	Notwendigkeit für die Verabreichung von Sauerstoff Kurzatmigkeit in Ruheposition Kreatinin $> 2,0$ mg/dl Aktive oder klinisch bedeutsame Herzerkrankung einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse III oder höher) Anamnese oder aktueller Nachweis von klinisch signifikanten Herzrhythmusstörungen mit Ausnahme von Vorhofflimmern oder paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie Verwendung von Begleitmedikamenten, die das QT/QTc-Intervall verlängern					
Pr. Endpunkt:	Der primäre Endpunkt wird der Unterschied in der Dauer vom Beginn der Behandlung bis zum Abklingen der klinischen Zeichen und Symptome sein, die durch tägliche Selbstbeurteilung bei Hydroxychloroquin- gegenüber Placebo-behandelten Patienten beurteilt werden					
Sek. Endpunkte:	Differenz zwischen Hydroxychloroquin- und Placebo-behandelten Patienten auf einer ordinalen Outcomeskala bis zum 28. Tag (Tod, intensivpflichtig, Krankenhausaufenthalt erforderlich, ambulant, aber krank, gesund)					
Status	Vom BfArM genehmigt					

Studienkürzel:	COVID65+				[Ä]
Sponsor-Code:	COVID65+				
EudraCT-Nr.:	2020-001482-37		BfArM-Vorlage-Nr.:	4044116	
Sponsor:	University Hopsital Tuebingen				
Titel:	Randomized controlled trial of hydroxychloroquine versus placebo in early ambulatory diagnosis and treatment of elderly COVID19 Patients				
Leiter (LKP):	Prof. Dr. Michael Bitzer, Tübingen				
Population:	Ältere/ Erwachsene älter gleich 65 Jahre			Gesunde:	Nein
Teilnehmer:	In DE:	350	EU/EEA:	Weltweit:	1 Jahr
Studiendauer:	In DE:	1 Jahr 8 Monate laut Prüfplan)		Insgesamt:	
Design:	Randomisiert:	ja	Studienarme:	2	Placebo/SoC: Placebo
Verblindung:	doppelblind				
Studienarm 1:	Hydroxychloroquin 600 mg Tag 1, 400 mg Tag 2-7				
Studienarm 2:	Placebo				
Prüfzentren:	University Hospital Tübingen (LKP), University Hospital Ulm				
Einschluss-kriterien (wesentliche):	Alter $\geq$ 65 Jahre Leichte bis mittelschwere symptomatische Infektion der Atemwege Nachgewiesene SARS-Cov2-Infektion durch Rachenabstrich (PCR) Einsetzen der Symptome innerhalb der letzten 3 Tage vor der Randomisierung				
Ausschluss-kriterien (wesentliche):	Krankenhausaufenthalt bei Studieneinschluss Gewicht < 50 kg Akuter Myokardinfarkt Verwendung von Begleitmedikamenten, die das QT/QTc-Intervall verlängern. QTc > 450 ms Kreatinkinase $> 5 \times$ ULN Kreatinin $> 1,5$ mg/dl Unkorrigierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie Historie von hypoglykämischen Ereignissen Vorgeschichte oder gegenwärtige Herzrhythmusstörungen (ausgenommen Vorhofflimmern oder paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie)				
Pr. Endpunkt:	Hospitalisierung oder Tod				
Sek. Endpunkte:	Dauer des Krankenhausaufenthalts Zeit bis zur Hospitalisierung des Patienten Grund für die Hospitalisierung des Patienten Schweregrad der Krankheit bei Hospitalisierung Gesamtmortalität innerhalb von 30/60 Tagen COVID19-bezogene Mortalität innerhalb von 30/60 Tagen Anteil der Patienten, der eine invasive Beatmung erfordert Anteil der Patienten, der auf die Intensivstation aufgenommen wurde Rate der viralen Clearance, definiert als SARS-CoV2-spezifisch RNA-Kopienzahl < 100 in Rachenabstrichen				
Status	Vom BfArM genehmigt				

Studienkürzel:						[Ä]
Sponsor-Code:	WHO-SOLIDARITY-GERMANY					
EudraCT-Nr.:	2020-001549-38		BfArM-Vorlage-Nr.:	4044112		
Sponsor:	Gesundheit Nord gGmbH					
Titel:	An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care - WHO-SOLIDARITY-GERMANY					
Leiter (LKP):	Prof. Dr. med. Tobias Welte, Hannover					
Population:	Erwachsene			Gesunde:		
Teilnehmer:	In DE:	1000	EU/EEA:	4000	Weltweit:	12000
Studiendauer:	In DE:	8 Jahre			Insgesamt:	8 Jahre
Design:	Randomisiert:	Ja	Studienarme:	5	Placebo/SoC:	
Verblindung:	offen					
Studienarm 1:	Standardbehandlung					
Studienarm 2:	Standardbehandlung plus Remdesivir Tag 1 initial 200 mg IV, Tag 2 bis 10 täglich 100 mg IV					
Studienarm 3:	Standardbehandlung plus Hydroxychloroquin an Tag 1 initial 800 mg (4 Tabl.), nach 6h nochmals 800 mg (4 Tabl.), nach weiteren 6h 400 mg (2 Tabl.), nach 12h 400 mg (2 Tabl.) Tag 2 bis 10 zweimal täglich 400 mg (also 2x2 Tabl./d)					
Studienarm 4:	Standardbehandlung plus Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg (L/R) oral zweimal täglich für 14 Tage (also 2x2 Tabl./d oder 2x5 ml/d über nasogastrale Sonde)					
Studienarm 5:	Standardbehandlung plus Lopinavir/Ritonavir plus Interferon (β-1a) 400 mg/100 mg (L/R) oral zweimal täglich für 14 Tage plus Interferon β-1a, entweder 10 µg i.v. einmal täglich für 6 Tage (wenn Patient beatmet) oder 44 µg s.c. an Tag 1, Tag 3 und Tag 6 (insges. 3 Injektionen)					
Prüfzentren:	Medizinische Hochschule Hannover (LKP), Gesundheit Nord gGmbH (GeNo) - Klinikverbund Bremen, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Technische Universität München (TUM)					
Einschlusskriterien (wesentliche):	Erwachsene Patienten, 18 Jahre und älter Bestätigte SARS-CoV-2-Infektion Aufgrund von COVID-19 in die Krankenhausabteilung oder die Intensivstation eingewiesen Nichtvorhandensein von Kontraindikationen für eine der Studienbehandlungen					
Ausschlusskriterien (wesentliche):	Vorbehandlung mit einem Prüfpräparat in den letzten 29 Tagen Schwere Komorbidität mit Lebenserwartung <3 Monate nach Meinung der Prüfer. Akute Komorbidität innerhalb von 7 Tagen vor Einschluss wie z.B. Myokardinfarkt ASAT oder ALAT > 5x oberhalb der Normgrenze eGFR < 30 mL/min Verlängertes QT-Intervall (>450 ms) Akute oder Vorgeschichte einer schweren Depression oder eines Selbstmordversuchs HIV-Infektion, behandelt mit hochaktiver antiretroviraler Therapie (HAART)					
Pr. Endpunkt:	Gesamtmortalität					
Sek. Endpunkte:	28 Tage-Mortalität Dauer des Krankenhausaufenthalts aufgrund von COVID-19 Zeit bis zum ersten Aufenthalt und Dauer einer intensivmedizinischen Behandlung Zeit bis zur ersten Aufnahme und Dauer der mechanischen Beatmung Notwendigkeit und Dauer der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) Auftreten von Co- und Superinfektionen Auftreten von Organfunktionsstörungen Nierenversagen Herzversagen					
Status	Genehmigt mit Auflage der Nachreichung der fehlenden Unterschrift des Leiters der klinischen Prüfung (weiterhin noch ausstehend)					

Von: Leitung [REDACTED]@bfarm.de>
An: [REDACTED]@bmg.bund.de'
[REDACTED]@bmg.bund.de>
CC: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 6 BfArM <6@bfarm.de>;
61 <61@bfarm.de>
Gesendet am: 22.04.2020 12:59:14
Betreff: Bericht: "DLF: Studie zu Malaria-Medikament - „Kein positiver
Effekt bei Covid-19“"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o.g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de

"Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit"



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 22. April 2020

GESCHZ 3.01-2020-66260

DLF: Studie zu Malaria-Medikament - „Kein positiver Effekt bei Covid-19“

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 1 BMG vom 22.04.2020

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Aktuelle Zusammenfassung der Datenlage zu Wirksamkeit und Sicherheit von Hydroxychloroquin und Chloroquin bei COVID-19

Wie in unseren Berichten vom 23.03.2020 und 07.04.2020 vermerkt, ist die Datenlage zum Einsatz von Hydroxychloroquin und Chloroquin bisher schwach. Zu den Details der hier nicht im Bericht vermerkten Studien wird auf die Berichte vom 23.03.2020 und 07.04.2020 verwiesen. Einige wenige randomisierte und nicht-randomisierte Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen und teilweise erheblichen Mängeln im Studiendesign bzw. unvollständiger Berichterstattung kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen in Bezug auf die Wirksamkeit, bzw. fehlende Wirksamkeit und die Sicherheit der Anwendung von Hydroxychloroquin und Chloroquin bei COVID-19.

Ein bedeutsames Problem bei der Anwendung von Hydroxychloroquin und Chloroquin bei COVID-19 liegt vermutlich in der Wahl der geeigneten Dosierung: Während die vorläufigen in-vitro Daten von Hydroxychloroquin darauf hindeuten, dass zum Erreichen einer relevanten antiviralen Aktivität gegen SARS-CoV-2 Konzentrationen (EC50) an der Zielzelle von 4,5 µM bis 17 µM erforderlich sind, werden mit den für Malaria oder rheumatische Erkrankungen zugelassenen Dosierungen von Hydroxychloroquin lediglich Spitzenwerte von 1 µM im Serum erreicht (Informationen zu Konzentrationen an den Zielzellen des Respirationstraktes liegen nicht vor). Von daher kann angenommen werden, dass deutlich höhere als die üblichen

Dosierungen notwendig sein könnten, um einen antiviralen Effekt auf SARS-CoV-2 zu erreichen. Da jedoch schon unter den zugelassenen Dosierungen zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen, insbesondere auch lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen auftreten können, besteht hierbei ein Sicherheitsrisiko.

Magagnolie J et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>

Die der heutigen (22.04.2020) Pressemeldung in der FAZ zugrundeliegende Studie von Magagnolie J et al (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v1>) untersucht retrospektiv die Effekte der Anwendung von Hydroxychloroquin (HC), Hydroxychloroquin+Azithromycin (HC+AZ), jeweils zusätzlich zu supportiver Therapie im Vergleich zu rein supportiver Therapie (No HC). Hierzu wurden die Daten aus allen US-Veterans Health Administration Kliniken, die von COVID-19 Patienten zwischen dem 09.03.2020 und 11.04.2020 erhoben wurden, gesammelt. In die Auswertung gingen die Daten von insgesamt 368 Männern im Alter zwischen 59 und 75 Jahren ein: 97 Patienten (HC), 113 (HC+AZ), 157 (No HC). Es wurde eine Reihe von demographischen und erkrankungsrelevanten Ausgangswerten (allerdings unvollständig) dokumentiert. Hier zeigten sich Unterschiede zwischen den Gruppen, für welche nachträglich mittels statistischer Methoden adjustiert wurde. Allerdings gibt es darüber hinaus noch weitere (Labor-)parameter, welche prognostisch für den Erkrankungsverlauf sind, und die hier nicht erfasst wurden, z. B. D-Dimer oder Ferritin. Es fehlen weiterhin Angaben zu den eingesetzten Dosierungen und der Behandlungsdauer. Da die Behandlungen unverblindet erfolgt sind, kann eine dadurch bedingte Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Auch ist nicht klar, wann im zeitlichen Verlauf jeweils die Behandlungen erfolgten, d. h. ob die Anwendung von HC parallel zu HC+AZ bzw. zu der Gruppe mit nur Supportivtherapie erfolgte. In einem Zeitraum von mehr als vier Wochen können sich, z. B. bedingt durch die Dynamik der epidemiologischen Situation, die Art/Intensität der Überwachung der Patienten, die Behandlungsmöglichkeiten in den jeweiligen Gruppen und die Behandlungsmöglichkeiten allgemein wesentlich unterscheiden und Verzerrungen sind nicht ausgeschlossen.

Im Ergebnis zeigte sich für die HC- Gruppe eine statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zur No-HC-Gruppe (Hazard Ratio 2.61 (95% CI 1.1-6.17)); für die HC+AZ-Gruppe war nach Adjustierung die Sterblichkeit nicht signifikant erhöht. Die Wahrscheinlichkeit für Beatmungspflichtigkeit war weder in der HC noch in der HC+AZ-Gruppe signifikant erhöht. Hieraus schließen die Autoren, dass möglicherweise Wirkungen des Hydroxychloroquins, die nicht mit einem negativen Effekt auf die COVID-19 Erkrankung selbst verbunden sind, zu der erhöhten Sterblichkeit geführt haben könnten.

Diese Studie ist hinsichtlich ihrer Methodik als retrospektive Untersuchung als qualitativ sehr gut anzusehen. Allerdings sind grundsätzlich retrospektive Untersuchungen nicht geeignet die Wirksamkeit und Sicherheit einer Intervention zu belegen oder zu widerlegen. Die prospektive randomisierte kontrollierte Studie ist hierfür der Goldstandard. Nur durch die dadurch erreichte Zufallsverteilung auf die Behandlungsgruppen können, bei entsprechender Studiengröße, Effekte, die sich durch andere Einflussfaktoren als die Intervention selbst ergeben, minimiert werden.

Diese Studie wurde in einer besonderen Patientenpopulation von älteren Männern, vorwiegend afroamerikanischer Abstammung durchgeführt. Leider fehlen Informationen zu den eingesetzten Dosierungen und der Behandlungsdauer.

Die Publikation liefert unseres Erachtens ernstzunehmende Hinweise auf mögliche Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Hydroxychloroquin bei COVID-19 in der untersuchten Population bei nicht gezeigter Wirksamkeit. Ähnliche Bedenken für die kombinierte Anwendung von Hydroxychloroquin und Azithromycin können mit dieser Untersuchung nicht ausgeschlossen werden.

Wir teilen die Auffassung der Autoren, dass möglicherweise Hydroxychloroquin-bedingte Nebenwirkungen auf das Herz (Herzrhythmusstörungen bedingt durch den QT-Intervall verlängernden Effekt des Arzneimittels) in dieser besonders vulnerablen Population zu der Übersterblichkeit geführt haben können.

Ergänzend ist anzumerken, dass kürzlich in einer brasilianischen Studie (Borba et al., siehe unten), in der Chloroquin (eine dem Hydroxychloroquin eng verwandte Substanz) in zwei unterschiedlichen Dosierungen angewendet wurde, der Hochdosisarm aufgrund von Übersterblichkeit und hohem Anteil an relevanten QT-Intervall Verlängerungen abgebrochen wurde, siehe unten (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2>).

Die EMA hat bereits am 01.04.2020 auf die möglichen Gefahren der Anwendung von Chloroquin und Hydroxychloroquin hingewiesen (<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>).

Aufgrund einer aktuellen Auswertung von diesbezüglichen Nebenwirkungsmeldungen in der europäischen Pharmakovigilanz-Datenbank, wird voraussichtlich heute oder morgen eine weitere Kommunikation dazu seitens der EMA publiziert werden

Borba M et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-

CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, doubleblinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>

Die Publikation beschreibt eine parallele, doppelt verblindete, randomisierte klinische Studie der Phase IIb mit dem Ziel Sicherheit und Wirksamkeit von zwei verschiedenen Chloroquin (CQ)-Dosierungen als Begleittherapie von hospitalisierten Patienten mit SARS in Manaus im brasilianischen Amazonasgebiet. Die teilnahmeberechtigten Teilnehmer erhielten oral oder über eine nasogastrale Sonde hochdosiert CQ (600 mg CQ zweimal täglich über 10 Tage oder Gesamtdosis 12 g) oder niedrig dosiert CQ (450 mg über 5 Tage, zweimal täglich nur am ersten Tag, oder Gesamtdosis 2,7 g). Darüber hinaus erhielten alle Patienten Ceftriaxon und Azithromycin. Von einer vordefinierten Stichprobengröße von 440 Patienten wurden 81 Patienten in die Studie aufgenommen. Die hochdosierte CQ Arm zeigte mehr QTc>500ms (18,9%), einen Indikator für die potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkung „Torsade de pointes“, und einen Trend zu höherer Letalität (39%) im Vergleich zu der niedrigeren CQ-Dosierung. Die Patientenrekrutierung im Hochdosis CQ Arm wurde daraufhin vorzeitig eingestellt. Die Sterblichkeitsrate bis zum 13. Tag betrug 27% (95%CI=17,9-38,2%) und überlappte sich mit der CI der historischen Daten von ähnlichen Patienten, die kein CQ verwenden (95%CI=14,5-19,2%).

Diese vorläufigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die höhere CQ-Dosierung (10-Tage-Schema) nicht für die Behandlung mit COVID-19 empfohlen werden kann. Sie ermahnen ebenfalls generell aufgrund der beobachteten Kardiotoxizität zur Vorsicht bei der Anwendung von CQ für die Behandlung von Covid-19. Inwieweit sich diese Ergebnisse auch auf die mit CQ verwandte, aber weniger toxisch beschriebene Substanz HCQ übertragen lassen, kann noch nicht bewertet werden.

Klinische Prüfungen mit Hydroxychloroquin in Deutschland

Insgesamt gibt es aktuell fünf genehmigte klinische Prüfungen mit Hydroxychloroquin in der Indikation COVID-19. Zu den Details wird auf den Bericht vom 21.04.2020 verwiesen. Bisher liegen dem BfArM nur Informationen bezüglich der Rekrutierung aus einer klinischen Prüfung mit Hydroxychloroquin vor. In diese konnten bisher ca. 15 Personen eingeschlossen werden. Diese geringe Fallzahl lässt keine Auswertbarkeit zum jetzigen Zeitpunkt zu. In den anderen genehmigten klinischen Prüfungen war aus verschiedenen Gründen bisher keine Rekrutierung von Studienteilnehmern möglich. Teilweise war die Genehmigung durch das BfArM gerade erst erfolgt, oder es lag noch kein positives Ethikvotum vor. Von einer weiteren genehmigten klinischen Prüfung wurde berichtet, dass noch keine „einschlussfähigen“ Patienten in die Studie aufgenommen hätten werden können. Insgesamt können aus den in Deutschland derzeit genehmigten klinischen Prüfungen mit Hydroxychloroquin zum jetzigen Zeitpunkt keine Daten zur Wirksamkeit oder Sicherheit abgeleitet werden.

Aufgrund dieser bekannten Nebenwirkungen werden in den klinischen Prüfungen, v.a. in den Studien mit höheren Hydroxychloroquin-Dosierungen, aber Sicherheitsberichte angefordert, um entsprechende Signale frühzeitig zu erkennen.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 22. April 2020

GESCHZ 3,01-2020-66260

DLF: Studie zu Malaria-Medikament - „Kein positiver Effekt bei Covid-19“

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 1 BMG vom 22.04.2020

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Aktuelle Zusammenfassung der Datenlage zu Wirksamkeit und Sicherheit von Hydroxychloroquin und Chloroquin bei COVID-19

Wie in unseren Berichten vom 23.03.2020 und 07.04.2020 vermerkt, ist die Datenlage zum Einsatz von Hydroxychloroquin und Chloroquin bisher schwach. Zu den Details der hier nicht im Bericht vermerkten Studien wird auf die Berichte vom 23.03.2020 und 07.04.2020 verwiesen. Einige wenige randomisierte und nicht-randomisierte Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen und teilweise erheblichen Mängeln im Studiendesign bzw. unvollständiger Berichterstattung kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen in Bezug auf die Wirksamkeit, bzw. fehlende Wirksamkeit und die Sicherheit der Anwendung von Hydroxychloroquin und Chloroquin bei COVID-19.

Ein bedeutsames Problem bei der Anwendung von Hydroxychloroquin und Chloroquin bei COVID-19 liegt vermutlich in der Wahl der geeigneten Dosierung: Während die vorläufigen in-vitro Daten von Hydroxychloroquin darauf hindeuten, dass zum Erreichen einer relevanten antiviralen Aktivität gegen SARS-CoV-2 Konzentrationen (EC50) an der Zielzelle von 4,5 µM bis 17 µM erforderlich sind, werden mit den für Malaria oder rheumatische Erkrankungen zugelassenen Dosierungen von Hydroxychloroquin lediglich Spitzenwerte von 1 µM im Serum erreicht (Informationen zu Konzentrationen an den Zielzellen des Respirationstraktes liegen nicht vor). Von daher kann angenommen werden, dass deutlich höhere als die üblichen

Dosierungen notwendig sein könnten, um einen antiviralen Effekt auf SARS-CoV-2 zu erreichen. Da jedoch schon unter den zugelassenen Dosierungen zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen, insbesondere auch lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen auftreten können, besteht hierbei ein Sicherheitsrisiko.

Magagnolie J et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>

Die der heutigen (22.04.2020) Pressemeldung in der FAZ zugrundeliegende Studie von Magagnolie J et al (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v1>) untersucht retrospektiv die Effekte der Anwendung von Hydroxychloroquin (HC), Hydroxychloroquin+Azithromycin (HC+AZ), jeweils zusätzlich zu supportiver Therapie im Vergleich zu rein supportiver Therapie (No HC). Hierzu wurden die Daten aus allen US-Veterans Health Administration Kliniken, die von COVID-19 Patienten zwischen dem 09.03.2020 und 11.04.2020 erhoben wurden, gesammelt. In die Auswertung gingen die Daten von insgesamt 368 Männern im Alter zwischen 59 und 75 Jahren ein: 97 Patienten (HC), 113 (HC+AZ), 157 (No HC). Es wurde eine Reihe von demographischen und erkrankungsrelevanten Ausgangswerten (allerdings unvollständig) dokumentiert. Hier zeigten sich Unterschiede zwischen den Gruppen, für welche nachträglich mittels statistischer Methoden adjustiert wurde. Allerdings gibt es darüber hinaus noch weitere (Labor-)parameter, welche prognostisch für den Erkrankungsverlauf sind, und die hier nicht erfasst wurden, z. B. D-Dimer oder Ferritin. Es fehlen weiterhin Angaben zu den eingesetzten Dosierungen und der Behandlungsdauer. Da die Behandlungen unverblindet erfolgt sind, kann eine dadurch bedingte Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Auch ist nicht klar, wann im zeitlichen Verlauf jeweils die Behandlungen erfolgten, d. h. ob die Anwendung von HC parallel zu HC+AZ bzw. zu der Gruppe mit nur Supportivtherapie erfolgte. In einem Zeitraum von mehr als vier Wochen können sich, z. B. bedingt durch die Dynamik der epidemiologischen Situation, die Art/Intensität der Überwachung der Patienten, die Behandlungsmöglichkeiten in den jeweiligen Gruppen und die Behandlungsmöglichkeiten allgemein wesentlich unterscheiden und Verzerrungen sind nicht ausgeschlossen.

Im Ergebnis zeigte sich für die HC- Gruppe eine statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zur No-HC-Gruppe (Hazard Ratio 2.61 (95% CI 1.1-6.17)); für die HC+AZ-Gruppe war nach Adjustierung die Sterblichkeit nicht signifikant erhöht. Die Wahrscheinlichkeit für Beatmungspflichtigkeit war weder in der HC noch in der HC+AZ-Gruppe signifikant erhöht. Hieraus schließen die Autoren, dass möglicherweise Wirkungen des Hydroxychloroquins, die nicht mit einem negativen Effekt auf die COVID-19 Erkrankung selbst verbunden sind, zu der erhöhten Sterblichkeit geführt haben könnten.

Diese Studie ist hinsichtlich ihrer Methodik als retrospektive Untersuchung als qualitativ sehr gut anzusehen. Allerdings sind grundsätzlich retrospektive Untersuchungen nicht geeignet die Wirksamkeit und Sicherheit einer Intervention zu belegen oder zu widerlegen. Die prospektive randomisierte kontrollierte Studie ist hierfür der Goldstandard. Nur durch die dadurch erreichte Zufallsverteilung auf die Behandlungsgruppen können, bei entsprechender Studiengröße, Effekte, die sich durch andere Einflussfaktoren als die Intervention selbst ergeben, minimiert werden.

Diese Studie wurde in einer besonderen Patientenpopulation von älteren Männern, vorwiegend afroamerikanischer Abstammung durchgeführt. Leider fehlen Informationen zu den eingesetzten Dosierungen und der Behandlungsdauer.

Die Publikation liefert unseres Erachtens ernstzunehmende Hinweise auf mögliche Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Hydroxychloroquin bei COVID-19 in der untersuchten Population bei nicht gezeigter Wirksamkeit. Ähnliche Bedenken für die kombinierte Anwendung von Hydroxychloroquin und Azithromycin können mit dieser Untersuchung nicht ausgeschlossen werden.

Wir teilen die Auffassung der Autoren, dass möglicherweise Hydroxychloroquin-bedingte Nebenwirkungen auf das Herz (Herzrhythmusstörungen bedingt durch den QT-Intervall verlängernden Effekt des Arzneimittels) in dieser besonders vulnerablen Population zu der Übersterblichkeit geführt haben können.

Ergänzend ist anzumerken, dass kürzlich in einer brasilianischen Studie (Borba et al., siehe unten), in der Chloroquin (eine dem Hydroxychloroquin eng verwandte Substanz) in zwei unterschiedlichen Dosierungen angewendet wurde, der Hochdosisarm aufgrund von Übersterblichkeit und hohem Anteil an relevanten QT-Intervall Verlängerungen abgebrochen wurde, siehe unten (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2>).

Die EMA hat bereits am 01.04.2020 auf die möglichen Gefahren der Anwendung von Chloroquin und Hydroxychloroquin hingewiesen (<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>).

Aufgrund einer aktuellen Auswertung von diesbezüglichen Nebenwirkungsmeldungen in der europäischen Pharmakovigilanz-Datenbank, wird voraussichtlich heute oder morgen eine weitere Kommunikation dazu seitens der EMA publiziert werden

Borba M et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-

CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, doubleblinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>

Die Publikation beschreibt eine parallele, doppelt verblindete, randomisierte klinische Studie der Phase IIb mit dem Ziel Sicherheit und Wirksamkeit von zwei verschiedenen Chloroquin (CQ)-Dosierungen als Begleittherapie von hospitalisierten Patienten mit SARS in Manaus im brasilianischen Amazonasgebiet. Die teilnahmeberechtigten Teilnehmer erhielten oral oder über eine nasogastrale Sonde hochdosiert CQ (600 mg CQ zweimal täglich über 10 Tage oder Gesamtdosis 12 g) oder niedrig dosiert CQ (450 mg über 5 Tage, zweimal täglich nur am ersten Tag, oder Gesamtdosis 2,7 g). Darüber hinaus erhielten alle Patienten Ceftriaxon und Azithromycin. Von einer vordefinierten Stichprobengröße von 440 Patienten wurden 81 Patienten in die Studie aufgenommen. Die hochdosierte CQ Arm zeigte mehr QTc>500ms (18,9%), einen Indikator für die potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkung „Torsade de pointes“, und einen Trend zu höherer Letalität (39%) im Vergleich zu der niedrigeren CQ-Dosierung. Die Patientenrekrutierung im Hochdosis CQ Arm wurde daraufhin vorzeitig eingestellt. Die Sterblichkeitsrate bis zum 13. Tag betrug 27% (95%CI=17,9-38,2%) und überlappte sich mit der CI der historischen Daten von ähnlichen Patienten, die kein CQ verwenden (95%CI=14,5-19,2%).

Diese vorläufigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die höhere CQ-Dosierung (10-Tage-Schema) nicht für die Behandlung mit COVID-19 empfohlen werden kann. Sie ermahnen ebenfalls generell aufgrund der beobachteten Kardiotoxizität zur Vorsicht bei der Anwendung von CQ für die Behandlung von Covid-19. Inwieweit sich diese Ergebnisse auch auf die mit CQ verwandte, aber weniger toxisch beschriebene Substanz HCQ übertragen lassen, kann noch nicht bewertet werden.

Klinische Prüfungen mit Hydroxychloroquin in Deutschland

Insgesamt gibt es aktuell fünf genehmigte klinische Prüfungen mit Hydroxychloroquin in der Indikation COVID-19. Zu den Details wird auf den Bericht vom 21.04.2020 verwiesen. Bisher liegen dem BfArM nur Informationen bezüglich der Rekrutierung aus einer klinischen Prüfung mit Hydroxychloroquin vor. In diese konnten bisher ca. 15 Personen eingeschlossen werden. Diese geringe Fallzahl lässt keine Auswertbarkeit zum jetzigen Zeitpunkt zu. In den anderen genehmigten klinischen Prüfungen war aus verschiedenen Gründen bisher keine Rekrutierung von Studienteilnehmern möglich. Teilweise war die Genehmigung durch das BfArM gerade erst erfolgt, oder es lag noch kein positives Ethikvotum vor. Von einer weiteren genehmigten klinischen Prüfung wurde berichtet, dass noch keine „einschlussfähigen“ Patienten in die Studie aufgenommen hätten werden können. Insgesamt können aus den in Deutschland derzeit genehmigten klinischen Prüfungen mit Hydroxychloroquin zum jetzigen Zeitpunkt keine Daten zur Wirksamkeit oder Sicherheit abgeleitet werden.

Aufgrund dieser bekannten Nebenwirkungen werden in den klinischen Prüfungen, v.a. in den Studien mit höheren Hydroxychloroquin-Dosierungen, aber Sicherheitsberichte angefordert, um entsprechende Signale frühzeitig zu erkennen.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <12@bmg.bund.de>
<1@bmg.bund.de>; 9 BfArM <9@bfarm.de>; 1 BfArM
<1@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>; 91
CC: <91@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED] farm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED] bfarm.de>; 11 <11@bfarm.de>
Gesendet am: 22.01.2021 15:54:04
Betreff: Bericht: "Dr. Wolff Group - Corona-Prophylaxe für
Klinikpersonal durch Mund- und Rachenspülung"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 22.01.2021

GESCHZ 9.01-2021-120617

**Dr. Wolff Group - Corona-Prophylaxe für Klinikpersonal durch Mund- und Rachenspülung
(Bewertung für Min.)**

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 12 BMG vom 14.01.2021

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Das BfArM nimmt nachfolgend Stellung.

Auf der Basis der dem BfArM vorliegenden Unterlagen und Informationen ist eine gesicherte Bewertung, ob es sich bei dem Produkt um ein Medizinprodukt oder um ein Arzneimittel handelt, nicht möglich. Das BfArM beabsichtigt daher der Fa. Dr. Wolff sehr kurzfristig ein wissenschaftliches Beratungsgespräch (Scientific Advice) anzubieten, um die relevanten Fragen klären zu können.

Zu den abgrenzungsrelevanten und klinischen Aspekten kann das BfArM auf Basis der vorliegenden Unterlagen folgende Informationen und erste Einschätzungen geben.

1. Zur Frage der Einstufung als Medizinprodukt der Risikoklasse I

Ob es sich bei dem gegenständlichen Produkt um ein Medizinprodukt gemäß § 3 Nr. 1 Medizinproduktegesetz (MPG) handelt, hängt von seiner Wirkungsweise ab. Medizinprodukt kann ein Erzeugnis mit medizinischer Zweckbestimmung gemäß § 3 Nr. 1 MPG nur dann sein, wenn es seine bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper nicht auf pharmakologische, immunologische oder metabolische Weise erreicht.

Auf Basis der übermittelten Informationen lässt sich die Frage der hauptsächlichen Wirkweise des Produktes und damit seiner Einstufung als Medizinprodukt oder Arzneimittel leider nicht abschließend beantworten.

Die gegenständliche Mundspüllösung bewirke laut Hersteller eine Reduktion der Viruslast im Rachenbereich und soll der Prophylaxe einer Coronainfektion dienen. Der Hersteller weist darauf hin, dass das Produkt eine hohe antibakterielle Wirkung (vergleichbar mit den Wirkstoff Chlorhexidin) habe. Die Wirkstoffsubstanzen sind laut den vorgelegten Unterlagen „Hydroxyapatite“ mit einem Gehalt von 0,62 % und „surfactants“ (Synonym: Tenside) mit einem Gehalt von 0,93 %.

Zur Wirkungsweise heißt es in den vorgelegten Unterlagen: *„Die Wirkung dieser Mundspüllösung basiert auf rein physikalischen Effekten der Tenside und des Minerals Hydroxyapatit: Die Tenside (insbesondere das enthaltene SLS) benetzen die Virushülle. Hydroxyapatit hat eine hohe Affinität zu den Membranproteinen des Virus. Durch die Anlagerung beider Wirkstoffgruppen reduziert sich das Risiko, dass das Virus in die Wirtszelle eindringt. Zudem lässt sich das Virus durch den Spüleffekt mit Hilfe der Netzmittel wie SLS leichter aus dem Rachenraum entfernen.“* Was genau unter „benetzen“ zu verstehen ist, wird nicht dargelegt. Mit der vorgelegten Untersuchung wurde außerdem lediglich geprüft, ob die Viruslast in-vitro durch Inkubation abnimmt, nicht aber, ob ein Spüleffekt verstärkt wird (s. Prüfbericht vom 2020-11-11, HygGen Germany GmbH, Quantitativer Suspensionstest – viruzide Wirksamkeit, EN 14476 (2013+A2:2019)). Ein Nachweis über einen verbesserten Spüleffekt liegt also nicht vor.

Entgegen der Darstellung des Herstellers ist aus Sicht des BfArM für SLS von einer pharmakologischen Wirkung auszugehen. SLS steht für sodium lauryl sulfate (Synonym: sodium dodecyl sulfate (SDS)). Die deutschen Bezeichnungen lauten hierfür Natriumlaurylsulfat und Natriumdodecylsulfat. SLS ist als anionisches Tensid ein stark schäumender und gut reinigender Waschrohstoff, der auch zur Herstellung kosmetischer Mittel (häufig in Zahn- und Mundpflegemittel) verwendet wird. Als Tensid mit hoher Bindungsaffinität für Proteine bewirkt SLS die Trennung nicht-kovalenter Bindungen zwischen Untereinheiten oligomerer Proteine und somit eine Denaturierung der Proteine. Anionische Tenside besitzen eine bakterizide Wirkung. Als Wirkungsmechanismus wird angenommen, dass es zur Proteininaktivierung sowie zur Schädigung der Zellmembran der Erreger kommt. Diese Zielstrukturen (Membranproteine, Membran) sind auch beim Coronavirus (SARS-CoV-2) vorhanden. So besitzt SARS-CoV-2 eine Virusmembran, in die mehrere verschiedenartige Proteine eingelagert sind, darunter das S (Spike)-Protein, welches für den Eintritt in die Wirtszelle zuständig ist.¹

¹ Römpf online Lexikon und Pschyrembel online zu Natriumdodecylsulfat, Abruf 18.1.2021; Wallhäusers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung, Thieme Verlag, 2008, zu Anionische Verbindungen;
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html

Die Wechselwirkungen zwischen SLS-Molekülen und bestimmten viralen Strukturen (Membranproteine und Membran), welche zur Proteininaktivierung und Schädigung der Zellmembran führen, sind pharmakologische Wirkungen. Diese Einstufung steht in Einklang mit der Definition für pharmakologische Wirkung gemäß Leitlinienpapier der EU-Kommission MEDDEV 2. 1/3 rev. 3 von Dezember 2009 und dem Urteil des Europäischen Gerichtshofs vom 06.09.2012, Az. C-308/11 („Einstufung einer Mundspüllösung als Arzneimittel; pharmakologische Wirkung“).

Bei der zweiten Wirkkomponente handelt es sich um Hydroxyapatit, (Synonym: Hydroxylapatit). Hydroxyapatit ist ein Mineral, $\text{Ca}_5[\text{OH}/(\text{PO}_4)_3]$. Als Hauptbestandteil von Knochen und Zähnen hat Hydroxyapatit eine wichtige physiologische Bedeutung. Es stellt einen biokompatiblen Knochenersatz dar und findet in Zahncremes Verwendung. Hydroxyapatit dient außerdem als stationäre Phase zur chromatographischen Proteintrennung. Diese Verwendung beruht auf der Eigenschaft von Hydroxyapatit unterschiedliche Proteine unterschiedlich stark zu adsorbieren, was dann eine Auftrennung der verschiedenen Proteine ermöglicht.² Der Wirkungsmechanismus von Hydroxyapatit wird von Seiten des Herstellers ebenfalls nur ansatzweise dargelegt. Jedenfalls spräche eine bevorzugte Anlagerung von Hydroxyapatit an Membranproteine des Virus für eine pharmakologische Wirkungsweise.

Laut ständiger Rechtsprechung des Verwaltungsgerichtes Köln und des Oberverwaltungsgerichtes Nordrhein-Westfalen muss der Hersteller die medizinproduktetypische Wirkungsweise darlegen und beweisen, da er mit der Vermarktung seines Präparates als Medizinprodukt das im Vergleich zum Arzneimittelrecht günstigere Medizinprodukterecht in Anspruch nimmt. Da der Hersteller sich darauf beruft, dass ein Heilmittel ausnahmsweise keine pharmakologische, sondern eine physikalische Wirkung hat, muss er dies darlegen und beweisen (vgl. Urteil des VG Köln vom 14.11.2017, Az. 7 K 6239/14 und Urteil des OVG NRW vom 26.9.2019, Az. 13 A 3290/17).

Das BfArM kann sich auf Basis der vorgelegten Informationen derzeit nicht der Einschätzung des Herstellers anschließen, dass bei dem Produkt eine pharmakologische Wirkung auszuschließen ist bzw. diese nicht ggfs. sogar die Hauptwirkung darstellt. Entsprechend wäre eine erweiterte wissenschaftliche Begründung und ggfs. ergänzende wissenschaftliche Belege erforderlich, um diese Annahme des Herstellers zu stützen.

Sofern nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Hauptwirkung des Produktes pharmakologisch ist, wäre das Produkt bei medizinischer Zweckbestimmung im Sinne der Zweifelsfallregelung als Arzneimittel einzustufen.

² Römpp online Lexikon und Pschyrembel online zu Apatit und Hydroxylapatit, Abruf 18.1.2021

Wäre die Hauptwirkung demgegenüber durch einen physikalischen Spüleffekt oder eine andere nicht-arzneiliche Wirkung begründet, so wäre das Produkt bei medizinischer Zweckbestimmung als Medizinprodukt einzustufen. In diesem Falle wäre jedoch zu klären, ob eine, diese Hauptwirkung ergänzende, pharmakologische Wirkung einzelner Inhaltsstoffe nach Regel 13 des Anhangs IX der Richtlinie 93/42/EWG zu einer Einstufung des Medizinproduktes in die Risikoklasse III führen würde.

2. Zur Frage der klinischen Bewertung

Aus klinischer Sicht erscheint der Nutzen einer lokalen oralen Desinfektion zur Verringerung der Gesamtkontagiosität eines viralen Erregers, welcher den Naso-, Oropharyngeal- und Respirationstrakt besiedelt, sehr fraglich. Die erwähnte Anwendungsbeobachtung an 35 Covid-19-Patienten zeigte laut dem übersandten Schriftwechsel eine Reduktion der Viruslast im Rachenbereich. Es liegen jedoch keine Daten vor, die die Dauer des anhaltenden Effekts und den geeigneten Zeitpunkt zur Anwendung belegen. Des Weiteren ist die Bestimmung der Viruskonzentrationen bisher nicht als Korrelat/Surrogat für klinische Wirksamkeit etabliert. Zwar liegt eine Publikation (Schikora et al., Am J of Viro and Dis. 2020; 2(1): 01-05) vor, in der eine Reduktion der Viruslast in Nasen- und Rachenraum einhergehend mit einer gesenkten Mortalitätsrate bei Covid-19 Patienten beschrieben wird, jedoch handelt es sich dabei nicht um eine Mundspüllösung, sondern um ein photodynamisches Verfahren und die vorliegenden Daten zu Studiendesign und Auswertung sind zu begrenzt, um eine kritische fachliche Einschätzung zu erlauben. In einer kontrollierten, randomisierten Studie (Satomura et al., Am J Prev Med. 2005; 29(4):302-7) konnte gezeigt werden, dass das Gurgeln mit Wasser dem Gurgeln mit der Mundspüllösung PVP-Iod nicht unterlegen war.

Die Untersuchung der Viruskonzentration nach Anwendung einer Mundspüllösung bzw. Ergebnisse, die eine Reduktion der Viruslast im Rachenraum belegen, können zudem nur eine Indikation zur Senkung der Viruslast im Rachenraum unterstützen, jedoch nicht die angestrebte Prophylaxe-Indikation. Weiterhin kann die Viruslast im Nasenraum mit diesem Verfahren vermutlich nicht gesenkt werden. Der klinische Nutzen bzw. die Wirksamkeit und Sicherheit einer Mundspüllösung zur Verringerung der Übertragung von SARS-CoV-2 sind anhand aussagekräftiger klinischer Studien auf dem Anwendungsgebiet der angestrebten Indikation zu belegen. Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass die viruzide Wirksamkeit einer Mundspüllösung mittels geeigneter in vitro Nachweise gemäß DIN EN Norm 14476:2013+A2:2019 (2/1) oder der Leitlinie der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) e.V. und zusätzlich auch gemäß der Anforderungen des Robert Koch-Instituts (RKI) (Bundesgesundheitsblatt 2015 ;58: 493-504) belegt sein muss. Der erwähnte Prüfbericht der Firma HygGen allein reicht nicht aus, um diese Anforderungen zu erfüllen. Unter anderem entspricht der verwendete Surrogatkeim nicht den Anforderungen der EN Norm 14476:2013+A2:2019.

Bei der Übertragung von Aerosolen bzw. Tröpfchen handelt es sich außerdem um ein komplexes multifaktorielles Geschehen, welches unter anderem von der Infektiosität der Partikel und Virusmenge abhängt. Der präventive Ansatz der Indikationsauslobung zur Anwendung sowohl am gesunden Menschen als auch an bereits erkrankten Patienten wird daher in Abwesenheit aussagekräftiger klinischer Daten kritisch gesehen. Die Gefahr besteht, dass sich Personen bei der Anwendung einer Mundspüllösung in einer fälschlichen Sicherheit vor der Übertragung von viralen Infektionserregern wiegen und weitere Schutzmaßnahmen, wie zum Beispiel die Abstandsregelung oder die Verwendung eines hinreichenden Mund-Nasen-Schutzes vernachlässigen.

Das BfArM sieht grundsätzlich die Möglichkeit, dass die Desinfektion mittels Mundspüllösung zu einer möglichen Prophylaxe der Übertragung oder schwereren Verläufen von SARS-CoV-2- und anderen Infektionen entwickelt werden kann. Die vorliegenden Daten sind jedoch derzeit noch nicht ausreichend, um zu belegen, dass eine orale Desinfektion mittels einer Mundspüllösung eine Ansteckung mit Coronaviren effektiv verhindern kann und dass die wiederholte Anwendung dieser Mittel sicher ist.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-M AIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 22.01.2021

GESCHZ 9.01-2021-120617

**Dr. Wolff Group - Corona-Prophylaxe für Klinikpersonal durch Mund- und Rachenspülung
(Bewertung für Min.)**

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 12 BMG vom 14.01.2021

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Das BfArM nimmt nachfolgend Stellung.

Auf der Basis der dem BfArM vorliegenden Unterlagen und Informationen ist eine gesicherte Bewertung, ob es sich bei dem Produkt um ein Medizinprodukt oder um ein Arzneimittel handelt, nicht möglich. Das BfArM beabsichtigt daher der Fa. Dr. Wolff sehr kurzfristig ein wissenschaftliches Beratungsgespräch (Scientific Advice) anzubieten, um die relevanten Fragen klären zu können.

Zu den abgrenzungsrelevanten und klinischen Aspekten kann das BfArM auf Basis der vorliegenden Unterlagen folgende Informationen und erste Einschätzungen geben.

1. Zur Frage der Einstufung als Medizinprodukt der Risikoklasse I

Ob es sich bei dem gegenständlichen Produkt um ein Medizinprodukt gemäß § 3 Nr. 1 Medizinproduktegesetz (MPG) handelt, hängt von seiner Wirkungsweise ab. Medizinprodukt kann ein Erzeugnis mit medizinischer Zweckbestimmung gemäß § 3 Nr. 1 MPG nur dann sein, wenn es seine bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper nicht auf pharmakologische, immunologische oder metabolische Weise erreicht.

Auf Basis der übermittelten Informationen lässt sich die Frage der hauptsächlichen Wirkweise des Produktes und damit seiner Einstufung als Medizinprodukt oder Arzneimittel leider nicht abschließend beantworten.

Die gegenständliche Mundspüllösung bewirke laut Hersteller eine Reduktion der Viruslast im Rachenbereich und soll der Prophylaxe einer Coronainfektion dienen. Der Hersteller weist darauf hin, dass das Produkt eine hohe antibakterielle Wirkung (vergleichbar mit den Wirkstoff Chlorhexidin) habe. Die Wirkstoffsubstanzen sind laut den vorgelegten Unterlagen „Hydroxyapatite“ mit einem Gehalt von 0,62 % und „surfactants“ (Synonym: Tenside) mit einem Gehalt von 0,93 %.

Zur Wirkungsweise heißt es in den vorgelegten Unterlagen: *„Die Wirkung dieser Mundspüllösung basiert auf rein physikalischen Effekten der Tenside und des Minerals Hydroxyapatit: Die Tenside (insbesondere das enthaltene SLS) benetzen die Virushülle. Hydroxyapatit hat eine hohe Affinität zu den Membranproteinen des Virus. Durch die Anlagerung beider Wirkstoffgruppen reduziert sich das Risiko, dass das Virus in die Wirtszelle eindringt. Zudem lässt sich das Virus durch den Spüleffekt mit Hilfe der Netzmittel wie SLS leichter aus dem Rachenraum entfernen.“* Was genau unter „benetzen“ zu verstehen ist, wird nicht dargelegt. Mit der vorgelegten Untersuchung wurde außerdem lediglich geprüft, ob die Viruslast in-vitro durch Inkubation abnimmt, nicht aber, ob ein Spüleffekt verstärkt wird (s. Prüfbericht vom 2020-11-11, HygCen Germany GmbH, Quantitativer Suspensionstest – viruzide Wirksamkeit, EN 14476 (2013+A2:2019)). Ein Nachweis über einen verbesserten Spüleffekt liegt also nicht vor.

Entgegen der Darstellung des Herstellers ist aus Sicht des BfArM für SLS von einer pharmakologischen Wirkung auszugehen. SLS steht für sodium lauryl sulfate (Synonym: sodium dodecyl sulfate (SDS)). Die deutschen Bezeichnungen lauten hierfür Natriumlaurylsulfat und Natriumdodecylsulfat. SLS ist als anionisches Tensid ein stark schäumender und gut reinigender Waschrohstoff, der auch zur Herstellung kosmetischer Mittel (häufig in Zahn- und Mundpflegemittel) verwendet wird. Als Tensid mit hoher Bindungsaffinität für Proteine bewirkt SLS die Trennung nicht-kovalenter Bindungen zwischen Untereinheiten oligomerer Proteine und somit eine Denaturierung der Proteine. Anionische Tenside besitzen eine bakterizide Wirkung. Als Wirkungsmechanismus wird angenommen, dass es zur Proteininaktivierung sowie zur Schädigung der Zellmembran der Erreger kommt. Diese Zielstrukturen (Membranproteine, Membran) sind auch beim Coronavirus (SARS-CoV-2) vorhanden. So besitzt SARS-CoV-2 eine Virusmembran, in die mehrere verschiedenartige Proteine eingelagert sind, darunter das S (Spike)-Protein, welches für den Eintritt in die Wirtszelle zuständig ist.¹

¹ Römpf online Lexikon und Pschyrembel online zu Natriumdodecylsulfat, Abruf 18.1.2021; Wallhäusers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung, Thieme Verlag, 2008, zu Anionische Verbindungen;
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html

Die Wechselwirkungen zwischen SLS-Molekülen und bestimmten viralen Strukturen (Membranproteine und Membran), welche zur Proteininaktivierung und Schädigung der Zellmembran führen, sind pharmakologische Wirkungen. Diese Einstufung steht in Einklang mit der Definition für pharmakologische Wirkung gemäß Leitlinienpapier der EU-Kommission MEDDEV 2. 1/3 rev. 3 von Dezember 2009 und dem Urteil des Europäischen Gerichtshofs vom 06.09.2012, Az. C-308/11 („Einstufung einer Mundspüllösung als Arzneimittel; pharmakologische Wirkung“).

Bei der zweiten Wirkkomponente handelt es sich um Hydroxyapatit, (Synonym: Hydroxylapatit). Hydroxyapatit ist ein Mineral, $\text{Ca}_5[\text{OH}/(\text{PO}_4)_3]$. Als Hauptbestandteil von Knochen und Zähnen hat Hydroxyapatit eine wichtige physiologische Bedeutung. Es stellt einen biokompatiblen Knochenersatz dar und findet in Zahncremes Verwendung. Hydroxyapatit dient außerdem als stationäre Phase zur chromatographischen Proteintrennung. Diese Verwendung beruht auf der Eigenschaft von Hydroxyapatit unterschiedliche Proteine unterschiedlich stark zu adsorbieren, was dann eine Auftrennung der verschiedenen Proteine ermöglicht.² Der Wirkungsmechanismus von Hydroxyapatit wird von Seiten des Herstellers ebenfalls nur ansatzweise dargelegt. Jedenfalls spräche eine bevorzugte Anlagerung von Hydroxyapatit an Membranproteine des Virus für eine pharmakologische Wirkungsweise.

Laut ständiger Rechtsprechung des Verwaltungsgerichtes Köln und des Oberverwaltungsgerichtes Nordrhein-Westfalen muss der Hersteller die medizinproduktetypische Wirkungsweise darlegen und beweisen, da er mit der Vermarktung seines Präparates als Medizinprodukt das im Vergleich zum Arzneimittelrecht günstigere Medizinprodukterecht in Anspruch nimmt. Da der Hersteller sich darauf beruft, dass ein Heilmittel ausnahmsweise keine pharmakologische, sondern eine physikalische Wirkung hat, muss er dies darlegen und beweisen (vgl. Urteil des VG Köln vom 14.11.2017, Az. 7 K 6239/14 und Urteil des OVG NRW vom 26.9.2019, Az. 13 A 3290/17).

Das BfArM kann sich auf Basis der vorgelegten Informationen derzeit nicht der Einschätzung des Herstellers anschließen, dass bei dem Produkt eine pharmakologische Wirkung auszuschließen ist bzw. diese nicht ggfs. sogar die Hauptwirkung darstellt. Entsprechend wäre eine erweiterte wissenschaftliche Begründung und ggfs. ergänzende wissenschaftliche Belege erforderlich, um diese Annahme des Herstellers zu stützen.

Sofern nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Hauptwirkung des Produktes pharmakologisch ist, wäre das Produkt bei medizinischer Zweckbestimmung im Sinne der Zweifelsfallregelung als Arzneimittel einzustufen.

² Römpf online Lexikon und Pschyrembel online zu Apatit und Hydroxylapatit, Abruf 18.1.2021

Wäre die Hauptwirkung demgegenüber durch einen physikalischen Spüleffekt oder eine andere nicht-arzneiliche Wirkung begründet, so wäre das Produkt bei medizinischer Zweckbestimmung als Medizinprodukt einzustufen. In diesem Falle wäre jedoch zu klären, ob eine, diese Hauptwirkung ergänzende, pharmakologische Wirkung einzelner Inhaltsstoffe nach Regel 13 des Anhangs IX der Richtlinie 93/42/EWG zu einer Einstufung des Medizinproduktes in die Risikoklasse III führen würde.

2. Zur Frage der klinischen Bewertung

Aus klinischer Sicht erscheint der Nutzen einer lokalen oralen Desinfektion zur Verringerung der Gesamtkontagiosität eines viralen Erregers, welcher den Naso-, Oropharyngeal- und Respirationstrakt besiedelt, sehr fraglich. Die erwähnte Anwendungsbeobachtung an 35 Covid-19-Patienten zeigte laut dem übersandten Schriftwechsel eine Reduktion der Viruslast im Rachenbereich. Es liegen jedoch keine Daten vor, die die Dauer des anhaltenden Effekts und den geeigneten Zeitpunkt zur Anwendung belegen. Des Weiteren ist die Bestimmung der Viruskonzentrationen bisher nicht als Korrelat/Surrogat für klinische Wirksamkeit etabliert. Zwar liegt eine Publikation (Schikora et al., Am J of Viro and Dis. 2020; 2(1): 01-05) vor, in der eine Reduktion der Viruslast in Nasen- und Rachenraum einhergehend mit einer gesenkten Mortalitätsrate bei Covid-19 Patienten beschrieben wird, jedoch handelt es sich dabei nicht um eine Mundspüllösung, sondern um ein photodynamisches Verfahren und die vorliegenden Daten zu Studiendesign und Auswertung sind zu begrenzt, um eine kritische fachliche Einschätzung zu erlauben. In einer kontrollierten, randomisierten Studie (Satomura et al., Am J Prev Med. 2005; 29(4):302-7) konnte gezeigt werden, dass das Gurgeln mit Wasser dem Gurgeln mit der Mundspüllösung PVP-Iod nicht unterlegen war.

Die Untersuchung der Viruskonzentration nach Anwendung einer Mundspüllösung bzw. Ergebnisse, die eine Reduktion der Viruslast im Rachenraum belegen, können zudem nur eine Indikation zur Senkung der Viruslast im Rachenraum unterstützen, jedoch nicht die angestrebte Prophylaxe-Indikation. Weiterhin kann die Viruslast im Nasenraum mit diesem Verfahren vermutlich nicht gesenkt werden. Der klinische Nutzen bzw. die Wirksamkeit und Sicherheit einer Mundspüllösung zur Verringerung der Übertragung von SARS-CoV-2 sind anhand aussagekräftiger klinischer Studien auf dem Anwendungsgebiet der angestrebten Indikation zu belegen. Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass die viruzide Wirksamkeit einer Mundspüllösung mittels geeigneter in vitro Nachweise gemäß DIN EN Norm 14476:2013+A2:2019 (2/1) oder der Leitlinie der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) e.V. und zusätzlich auch gemäß der Anforderungen des Robert Koch-Instituts (RKI) (Bundesgesundheitsblatt 2015 ;58: 493-504) belegt sein muss. Der erwähnte Prüfbericht der Firma HygCen allein reicht nicht aus, um diese Anforderungen zu erfüllen. Unter anderem entspricht der verwendete Surrogatkeim nicht den Anforderungen der EN Norm 14476:2013+A2:2019.

Bei der Übertragung von Aerosolen bzw. Tröpfchen handelt es sich außerdem um ein komplexes multifaktorielles Geschehen, welches unter anderem von der Infektiosität der Partikel und Virusmenge abhängt. Der präventive Ansatz der Indikationsauslobung zur Anwendung sowohl am gesunden Menschen als auch an bereits erkrankten Patienten wird daher in Abwesenheit aussagekräftiger klinischer Daten kritisch gesehen. Die Gefahr besteht, dass sich Personen bei der Anwendung einer Mundspüllösung in einer fälschlichen Sicherheit vor der Übertragung von viralen Infektionserregern wiegen und weitere Schutzmaßnahmen, wie zum Beispiel die Abstandsregelung oder die Verwendung eines hinreichenden Mund-Nasen-Schutzes vernachlässigen.

Das BfArM sieht grundsätzlich die Möglichkeit, dass die Desinfektion mittels Mundspüllösung zu einer möglichen Prophylaxe der Übertragung oder schwereren Verläufen von SARS-CoV-2- und anderen Infektionen entwickelt werden kann. Die vorliegenden Daten sind jedoch derzeit noch nicht ausreichend, um zu belegen, dass eine orale Desinfektion mittels einer Mundspüllösung eine Ansteckung mit Coronaviren effektiv verhindern kann und dass die wiederholte Anwendung dieser Mittel sicher ist.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
<11@bmg.bund.de>; '1 BMG' <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
CC: <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]@bfarm.de>
Gesendet am: 08.11.2021 12:40:46
Betreff: Bericht: "Einschätzung zum Arzneimittel PAXLOVID von Pfizer
gegen COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 08.11.2021

GESCHZ 3.01-2021-55296

Einschätzung zum Arzneimittel PAXLOVID von Pfizer gegen COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-114-41060 vom 05.11.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf die erbetene Einschätzung zu dem von Pfizer entwickelten antiviralen Arzneimittel PAXLOVID (bisher als PF-07321332+Ritonavir bekannt), auch im Vergleich mit dem Arzneimittel Molnupiravir, finden Sie im Folgenden zunächst eine tabellarische Übersicht/Gegenüberstellung der aus unserer Sicht wesentlichen Studiendaten - soweit verfügbar - und anschließend unsere zusammenfassende Bewertung. Einschränkend ist anzumerken, dass die dieser Bewertung zugrundeliegenden Daten limitiert sind, insbesondere zu Paxlovid, zu dem lediglich die Pressemitteilung von Pfizer vom 5. November 2021 vorliegt (<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>).

	Molnupiravir/Lagevrio®	PF-07321332+rtv/Paxlovid®
Quellen	US-Studiendatenbank clinicaltrials.gov; Pressemitteilung pU vom 1.10.2021; UK-Fachinformation	US-Studiendatenbank clinicaltrials.gov; Pressemitteilung pU vom 5.11.2021
Dosierung	800mg, zweimal tgl.	150 mg PF-07321332 + Ritonavir 100mg, zweimal tgl. (zwei Tabletten, Co-Blister vorgesehen)
Anwendungsart	oral	
Anwendungsdauer	5 Tage	

	Molnupiravir/Lagevrio®	PF-07321332+rtv/Paxlovid®
Pivotale Studien		
Studienbezeichnung	MOVE-out	EPIC-HR
Studienzentren	173 (Nord-/Südamerika, Europa, Asien, Afrika) 55 % aus Lateinamerika	359 (Nord-/Südamerika, Europa, Asien, Afrika) 45 % aus USA
Zeitraum der Rekrutierung der in die Auswertung eingehenden Patienten	Oktober 2020-August 2021	Juli 2021- September 2021
Primärer Endpunkt	Risiko für Krankenhauseinweisung oder Tod bis Tag 28	
Anzahl in Zwischenauswertung eingehender Patienten (Verum/Placebo)	385/377	Primäre Analyse: 389/385 Sekundäre Analyse: 607/612
Haupt-Patientencharakteristika	Mindestens 18 Jahre alt	
	SARS-CoV 2-positiv mit charakteristischen Krankheitssymptomen	
	Ambulant; Symptombeginn < 5 Tage	
	Mindestens ein Risikofaktor für schwere Erkrankung	
	Nicht geimpft	
	Schwangere und stillende Frauen ausgeschlossen	
		Keine vorhergehende SARS-CoV-2 Infektion; Sauerstoffsättigung ≥ 92 % bei Raumluft
Hauptergebnisse		
Primärer Endpunkt	Analysepopulation - Patienten mit Symptombeginn < 5 Tage: Verum 28/385 (7,3 %) vs. Placebo 53/377 (14.1 %); Kein Todesfall unter Verum, 8 Todesfälle unter Placebo	Analysepopulation - Patienten mit Symptombeginn < 3 Tage: Verum 3/389 (0,8 %) vs. Placebo 27/385 (7 %); kein Todesfall unter Verum 7 Todesfälle unter Placebo
Relative Risikoreduktion (statistische Signifikanz)	50 % (p=0,0012)	89 % (p<0.0001)
Wichtigste sekundäre Auswertung		Risiko für Krankenhauseinweisung oder Tod bis Tag 28 bei Patienten mit Symptombeginn < 5 Tage: Verum 6/607 (1 %) Placebo 41/612 (6.7 %); kein Todesfall unter Verum, 10 Todesfälle unter Placebo
Statistische Signifikanz		p<0.0001
Sicherheit/Nebenwirkungen	Hinweise auf Reproduktionstoxizität im Tierversuch (keine Anwendung bei	Art der Nebenwirkungen nicht berichtet. Meist mild, vergleichbare Häufigkeiten wie unter

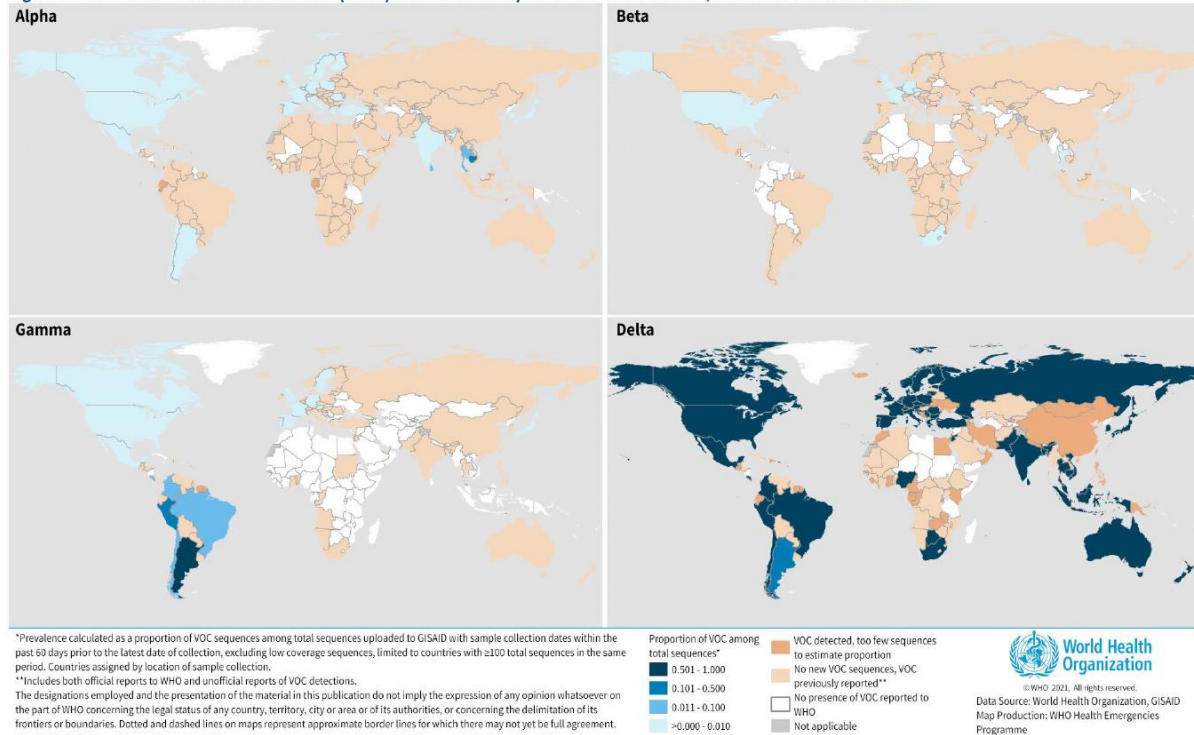
	Molnupiravir/Lagevrio®	PF-07321332+rtv/Paxlovid®
	Schwangeren, Effektive Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter Gemäß UK-Fachinformation*(nur mild/moderat: Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Hautausschlag, Nesselsucht	Placebo Anm.: Nebenwirkungen von Ritonavir sind aus der HIV-Therapie bekannt#
Anmerkungen		Ritonavir wirkt als Wirkungsverstärker durch die Hemmung des arzneistoff-verstoffwechselnden Enzyms CYP3A4; der Wirkstoff ist aus der HIV-Therapie bekannt, wird zusammen mit PF-07321332 jedoch in doppelt so hoher Dosierung angewendet (2x100mg/Tag), wie bei HIV zumeist üblich. Während der Anwendung sind vielfältige Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten#

*https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1030930/Legavrio_SMPC_4Nov21.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/norvir-epar-product-information_en.pdf

Die Studien für beide Wirkstoffe wurden in einer großen Anzahl von Studienzentren weltweit durchgeführt, auch in der EU. Während bisher nicht berichtet wurde, wie die Verteilung der Virusvarianten in diesen Studien war, deutet der Zeitraum der Studiendurchführung darauf hin, dass die aktuell auch in der EU zirkulierenden Varianten jeweils mit erfasst wurden; regionale Unterschiede bestehen derzeit (und in den vergangenen 60 Tagen) in der Verteilung zwischen EU/Nordamerika und Südamerika, wobei die Delta-Variante fast überall vorherrschend zu sein scheint mit Ausnahme von Argentinien (<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---2-november-2021>).

Figure 4. Prevalence of Variants of Concern (VOCs) in the last 60 days and historic detections, data as of 2 November 2021



Prevalence data based on sequences reported to [GISAID](#), excluding low coverage sequences. See also [Annex 2](#) for reported VOC detections by country/territory/area.

Auf den ersten Blick erscheinen die Wirksamkeitsergebnisse, angegeben als relative Risikoreduktion, für Paxlovid® deutlich besser als für Molnupiravir (Lagevrio®); 89 % gegenüber 50 %. Allerdings fällt auf, dass in der EPIC-HR Studie insgesamt, das heißt sowohl in der Behandlungs- wie auch in der Placebogruppe, für anteilig wesentlich weniger Patienten der Endpunkt Hospitalisierung/Tod berichtet wurde. Wodurch diese Unterschiede bedingt sein können, lässt sich basierend auf den verfügbaren Daten nicht sicher sagen: Die Ein- und Ausschlusskriterien sind für die beiden Studien ähnlich und auch das Spektrum der Länder, in denen die Studien durchgeführt wurden, überlappt deutlich. Allerdings wurden in der MOVE-out Studie 55 % der Studienteilnehmer in lateinamerikanischen Ländern und in der EPIC-HR Studie mit 45 % anteilig die meisten Patienten in den USA eingeschlossen. Dies könnte, beispielsweise durch Unterschiede in den Gesundheitssystemen, zu den abweichenden Zahlen beitragen, ebenso wie auch die noch etwas stringenter erscheinenden Einschlusskriterien der EPIC-HR Studie.

Um hier eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Studien zu ermöglichen, haben wir als ein Maß für die absolute Risikoreduktion die „Number Needed to Treat“ (NNT) berechnet; also die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um ein Ereignis (Hospitalisierung/Tod) zu verhindern. Hierfür wurden die Daten aller Studienteilnehmer, deren Symptombeginn weniger als fünf Tage zurücklag, einbezogen. Hier ergibt sich für Lagevrio eine NNT von 18 und für Paxlovid eine NNT von 19 (genau 18.9). Dies zeigt, dass sich die Wirksamkeit der beiden Substanzen nicht maßgeblich unterscheiden dürfte. Unter Verum wurden in keiner der Studien Todesfälle berichtet.

Wie in obiger Tabelle ausgeführt, kann sich für Paxlovid durch die Komedikation mit Ritonavir ein deutliches Potenzial für Arzneimittel-Wechselwirkungen ergeben; andererseits wurde hier, anders als für Lagevrio, keine Reproduktionstoxizität berichtet.

Weitere Daten, die wichtig für einen validen Vergleich der beiden Arzneimittel wären, liegen derzeit nicht vor. Zum Beispiel ist unklar, welche Begleitmedikation die Studienteilnehmenden erhalten hatten, insbesondere auch, ob eine Gabe von monoklonalen Antikörpern, welche z. B. in den USA im Rahmen der Emergency Use Authorisation verfügbar waren, erlaubt war und ob/wie häufig diese angewendet wurden. Auch wesentliche Patientencharakteristika können, basierend auf den vorhandenen Daten, weder für die beiden Behandlungsgruppen innerhalb der Studien noch in der Zusammenschau von MOVE-out und EPIC-HR verglichen werden. Die Angaben zu Nebenwirkungen für Paxlovid sind rudimentär.

Zusammenfassend zeigen sich – bei Verfügbarkeit von insgesamt spärlichen Daten und der Limitation des studienübergreifenden Vergleichs – keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit der beiden Arzneimittel Lagevrio und Paxlovid; die Produkte weisen jeweils spezifische Charakteristika im Hinblick auf mögliche Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen/Toxizitäten auf.

Für Lagevrio ist das Rolling Review, wie zuvor berichtet, bereits gestartet; hier wird mit einer Entscheidung hinsichtlich einer bedingten Zulassung (conditional marketing authorization) derzeit noch vor Ende dieses Jahres gerechnet. Für Paxlovid sollte demnächst die Nominierung der Rapportureure erfolgen, dem Vernehmen nach soll Frankreich die Rapporteurschaft und Portugal die Co-Rapporteurschaft übernehmen. Da Frankreich den Qualitätspart nicht abdecken kann, haben wir uns hierfür als Partner in einem sogenannten Multinationalen Team zur Verfügung gestellt. Sobald wir konkrete Daten über die Pressemitteilung hinaus vorliegen haben, werden wir zu sich daraus neu ergebenden Aspekten umgehend berichten. Die EMA schätzte am 29. Oktober 2021 (vor Veröffentlichung der o. g. Pressemitteilung der Paxlovid Studienergebnisse), dass mit einer Entscheidung über eine bedingte Zulassung ungefähr im Januar 2022 gerechnet werden könnte.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 08.11.2021

GESCHZ 3.01-2021-55296

Einschätzung zum Arzneimittel PAXLOVID von Pfizer gegen COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-114-41060 vom 05.11.21

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf die erbetene Einschätzung zu dem von Pfizer entwickelten antiviralen Arzneimittel PAXLOVID (bisher als PF-07321332+Ritonavir bekannt), auch im Vergleich mit dem Arzneimittel Molnupiravir, finden Sie im Folgenden zunächst eine tabellarische Übersicht/Gegenüberstellung der aus unserer Sicht wesentlichen Studiendaten - soweit verfügbar - und anschließend unsere zusammenfassende Bewertung. Einschränkend ist anzumerken, dass die dieser Bewertung zugrundeliegenden Daten limitiert sind, insbesondere zu Paxlovid, zu dem lediglich die Pressemitteilung von Pfizer vom 5. November 2021 vorliegt (<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>).

	Molnupiravir/Lagevrio®	PF-07321332+rtv/Paxlovid®
Quellen	US-Studiendatenbank clinicaltrials.gov; Pressemitteilung pU vom 1.10.2021; UK-Fachinformation	US-Studiendatenbank clinicaltrials.gov; Pressemitteilung pU vom 5.11.2021
Dosierung	800mg, zweimal tgl.	150 mg PF-07321332 + Ritonavir 100mg, zweimal tgl. (zwei Tabletten, Co-Blister vorgesehen)
Anwendungsart	oral	
Anwendungsdauer	5 Tage	

	Molnupiravir/Lagevrio®	PF-07321332+rtv/Paxlovid®
Pivotale Studien		
Studienbezeichnung	MOVE-out	EPIC-HR
Studienzentren	173 (Nord-/Südamerika, Europa, Asien, Afrika) 55 % aus Lateinamerika	359 (Nord-/Südamerika, Europa, Asien, Afrika) 45 % aus USA
Zeitraum der Rekrutierung der in die Auswertung eingehenden Patienten	Oktober 2020-August 2021	Juli 2021- September 2021
Primärer Endpunkt	Risiko für Krankenhauseinweisung oder Tod bis Tag 28	
Anzahl in Zwischenauswertung eingehender Patienten (Verum/Placebo)	385/377	Primäre Analyse: 389/385 Sekundäre Analyse: 607/612
Haupt-Patientencharakteristika	Mindestens 18 Jahre alt	
	SARS-CoV 2-positiv mit charakteristischen Krankheitssymptomen	
	Ambulant; Symptombeginn < 5 Tage	
	Mindestens ein Risikofaktor für schwere Erkrankung	
	Nicht geimpft	
	Schwangere und stillende Frauen ausgeschlossen	
		Keine vorhergehende SARS-CoV-2 Infektion; Sauerstoffsättigung ≥ 92 % bei Raumluft
Hauptergebnisse		
Primärer Endpunkt	Analysepopulation - Patienten mit Symptombeginn < 5 Tage: Verum 28/385 (7,3 %) vs. Placebo 53/377 (14.1 %); Kein Todesfall unter Verum, 8 Todesfälle unter Placebo	Analysepopulation - Patienten mit Symptombeginn < 3 Tage: Verum 3/389 (0,8 %) vs. Placebo 27/385 (7 %); kein Todesfall unter Verum 7 Todesfälle unter Placebo
Relative Risikoreduktion (statistische Signifikanz)	50 % (p=0,0012)	89 % (p<0.0001)
Wichtigste sekundäre Auswertung		Risiko für Krankenhauseinweisung oder Tod bis Tag 28 bei Patienten mit Symptombeginn < 5 Tage: Verum 6/607 (1 %) Placebo 41/612 (6.7 %); kein Todesfall unter Verum, 10 Todesfälle unter Placebo
Statistische Signifikanz		p<0.0001
Sicherheit/Nebenwirkungen	Hinweise auf Reproduktionstoxizität im Tierversuch (keine Anwendung bei	Art der Nebenwirkungen nicht berichtet. Meist mild, vergleichbare Häufigkeiten wie unter

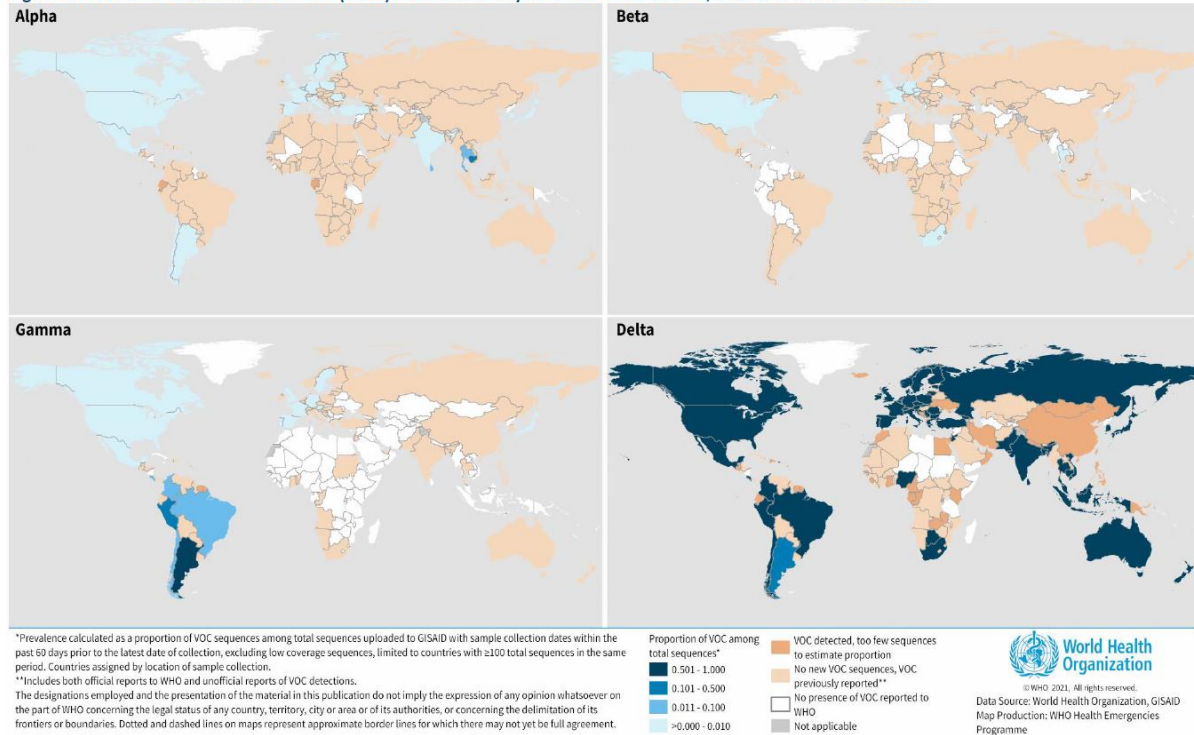
	Molnupiravir/Lagevrio®	PF-07321332+rtv/Paxlovid®
	Schwangeren, Effektive Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter Gemäß UK-Fachinformation*(nur mild/moderat: Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Hautausschlag, Nesselsucht)	Placebo Anm.: Nebenwirkungen von Ritonavir sind aus der HIV-Therapie bekannt#
Anmerkungen		Ritonavir wirkt als Wirkungsverstärker durch die Hemmung des arzneistoff-verstoffwechselnden Enzyms CYP3A4; der Wirkstoff ist aus der HIV-Therapie bekannt, wird zusammen mit PF-07321332 jedoch in doppelt so hoher Dosierung angewendet (2x100mg/Tag), wie bei HIV zumeist üblich. Während der Anwendung sind vielfältige Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten#

*https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1030930/Legavrio_SMPC_4Nov21.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/norvir-epar-product-information_en.pdf

Die Studien für beide Wirkstoffe wurden in einer großen Anzahl von Studienzentren weltweit durchgeführt, auch in der EU. Während bisher nicht berichtet wurde, wie die Verteilung der Virusvarianten in diesen Studien war, deutet der Zeitraum der Studiendurchführung darauf hin, dass die aktuell auch in der EU zirkulierenden Varianten jeweils mit erfasst wurden; regionale Unterschiede bestehen derzeit (und in den vergangenen 60 Tagen) in der Verteilung zwischen EU/Nordamerika und Südamerika, wobei die Delta-Variante fast überall vorherrschend zu sein scheint mit Ausnahme von Argentinien (<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---2-november-2021>).

Figure 4. Prevalence of Variants of Concern (VOCs) in the last 60 days and historic detections, data as of 2 November 2021



Prevalence data based on sequences reported to [GISAID](#), excluding low coverage sequences. See also [Annex 2](#) for reported VOC detections by country/territory/area.

Auf den ersten Blick erscheinen die Wirksamkeitsergebnisse, angegeben als relative Risikoreduktion, für Paxlovid® deutlich besser als für Molnupiravir (Lagevrio®); 89 % gegenüber 50 %. Allerdings fällt auf, dass in der EPIC-HR Studie insgesamt, das heißt sowohl in der Behandlungs- wie auch in der Placebogruppe, für anteilig wesentlich weniger Patienten der Endpunkt Hospitalisierung/Tod berichtet wurde. Wodurch diese Unterschiede bedingt sein können, lässt sich basierend auf den verfügbaren Daten nicht sicher sagen: Die Ein- und Ausschlusskriterien sind für die beiden Studien ähnlich und auch das Spektrum der Länder, in denen die Studien durchgeführt wurden, überlappt deutlich. Allerdings wurden in der MOVE-out Studie 55 % der Studienteilnehmer in lateinamerikanischen Ländern und in der EPIC-HR Studie mit 45 % anteilig die meisten Patienten in den USA eingeschlossen. Dies könnte, beispielsweise durch Unterschiede in den Gesundheitssystemen, zu den abweichenden Zahlen beitragen, ebenso wie auch die noch etwas stringenter erscheinenden Einschlusskriterien der EPIC-HR Studie.

Um hier eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Studien zu ermöglichen, haben wir als ein Maß für die absolute Risikoreduktion die „Number Needed to Treat“ (NNT) berechnet; also die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um ein Ereignis (Hospitalisierung/Tod) zu verhindern. Hierfür wurden die Daten aller Studienteilnehmer, deren Symptombeginn weniger als fünf Tage zurücklag, einbezogen. Hier ergibt sich für Lagevrio eine NNT von 18 und für Paxlovid eine NNT von 19 (genau 18.9). Dies zeigt, dass sich die Wirksamkeit der beiden Substanzen nicht maßgeblich unterscheiden dürfte. Unter Verum wurden in keiner der Studien Todesfälle berichtet.

Wie in obiger Tabelle ausgeführt, kann sich für Paxlovid durch die Komedikation mit Ritonavir ein deutliches Potenzial für Arzneimittel-Wechselwirkungen ergeben; andererseits wurde hier, anders als für Lagevrio, keine Reproduktionstoxizität berichtet.

Weitere Daten, die wichtig für einen validen Vergleich der beiden Arzneimittel wären, liegen derzeit nicht vor. Zum Beispiel ist unklar, welche Begleitmedikation die Studienteilnehmenden erhalten hatten, insbesondere auch, ob eine Gabe von monoklonalen Antikörpern, welche z. B. in den USA im Rahmen der Emergency Use Authorisation verfügbar waren, erlaubt war und ob/wie häufig diese angewendet wurden. Auch wesentliche Patientencharakteristika können, basierend auf den vorhandenen Daten, weder für die beiden Behandlungsgruppen innerhalb der Studien noch in der Zusammenschau von MOVE-out und EPIC-HR verglichen werden. Die Angaben zu Nebenwirkungen für Paxlovid sind rudimentär.

Zusammenfassend zeigen sich – bei Verfügbarkeit von insgesamt spärlichen Daten und der Limitation des studienübergreifenden Vergleichs – keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit der beiden Arzneimittel Lagevrio und Paxlovid; die Produkte weisen jeweils spezifische Charakteristika im Hinblick auf mögliche Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen/Toxizitäten auf.

Für Lagevrio ist das Rolling Review, wie zuvor berichtet, bereits gestartet; hier wird mit einer Entscheidung hinsichtlich einer bedingten Zulassung (conditional marketing authorization) derzeit noch vor Ende dieses Jahres gerechnet. Für Paxlovid sollte demnächst die Nominierung der Rapporture erfolgen, dem Vernehmen nach soll Frankreich die Rapporteurschaft und Portugal die Co-Rapporteurschaft übernehmen. Da Frankreich den Qualitätspart nicht abdecken kann, haben wir uns hierfür als Partner in einem sogenannten Multinationalen Team zur Verfügung gestellt. Sobald wir konkrete Daten über die Pressemitteilung hinaus vorliegen haben, werden wir zu sich daraus neu ergebenden Aspekten umgehend berichten. Die EMA schätzte am 29. Oktober 2021 (vor Veröffentlichung der o. g. Pressemitteilung der Paxlovid Studienergebnisse), dass mit einer Entscheidung über eine bedingte Zulassung ungefähr im Januar 2022 gerechnet werden könnte.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
11 BMG <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; [REDACTED]
[REDACTED]@bfarm.de>; [REDACTED]
CC: <[REDACTED]@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 3
BfArM <3@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>; 10.3
<10.3@bfarm.de>
Gesendet am: 01.12.2020 17:13:58
Betreff: Bericht: "Einschätzung/Bewertung der Behandlung von an
COVID-19 Erkrankten mit Stickstoffmonoxid"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 01.12.2020

GESCHZ 10-2020-110516

Einschätzung/Bewertung der Behandlung von an COVID-19 Erkrankten mit Stickstoffmonoxid

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 24.11.2020

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein von verschiedenen Zellen gebildetes endogenes Signalmolekül und ist als Arzneimittel (INOMax: NO verdünnt in Stickstoffgas in einer Konzentration von 400 bzw. 800 ppm) zugelassen¹. NO wird inhalativ in Kombination mit künstlicher Beatmung zur Behandlung einer pulmonalen Hypertonie (Lungenbluthochdruck) bei Neugeborenen mit respiratorischer Insuffizienz sowie bei kardiochirurgischen Patienten mit pulmonaler Hypertonie angewendet. Inhalation von NO führt bei diesen Patienten zu einer selektiven pulmonalen Vasodilatation und damit zu einer verbesserten Oxygenierung. Die Wirkung setzt schnell (nach 5 - 20 min) ein. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 20 ppm.

NO ist bislang nur zur Verwendung mittels spezieller NO-Abgabesysteme bei intubierten beatmeten Patienten zugelassen, über die Sicherheit und lokale Verträglichkeit bei davon abweichenden Applikationsarten liegen uns noch keine Erkenntnisse vor. Die Anwendung darf daher nur durch Intensivmedizinern bzw. Neonatologen erfolgen, die in der Anwendung eines NO-Abgabesystems geschult sind.

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inomax>

Inhaliertes NO wird systemisch absorbiert und verstoffwechselt. Dabei entstehen Methämoglobin und Nitrat. Die Methämoglobinkonzentration im Blut muss überwacht werden. NO geht mit Sauerstoff eine chemische Reaktion unter Bildung von Stickstoffdioxid ein. Dadurch können Entzündungen und Schädigungen der Atemwege ausgelöst werden. Häufig auftretende Nebenwirkungen sind Hypotonie und Thrombozytopenie sowie Atelektasen der Lungenbläschen.

Ein Cochrane Review (Gebistorf 2015) über 14 randomisierte Studien (1.275 Patienten) konnte keine aussagekräftige Evidenz für einen Behandlungsvorteil (Überlebenszeit) von NO bei Erwachsenen und Kindern im akuten Lungenversagen (ARDS) nachweisen. Es gab Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von Nierenversagen.

Bei der Bekämpfung von Virusinfektionen werden NO unterschiedliche Wirkungsmechanismen nachgesagt. Eine direkte antivirale Aktivität wurde für mehrere Viren postuliert (Saura et al., 1999; Basu et al., 1999). Auch eine Coronavirus-spezifische antivirale Wirkung von NO durch die Inhibierung der Fusion des Virus mit dem Angiotensin-Converting-Enzym-2 (ACE2)-Rezeptor wird vermutet (Akerström et al, 2009).

Für RESP301, ein inhalatives NO Präparat, fand am 11. September 2020 ein „rapid scientific advice“ Verfahren zur weiteren Entwicklung des Produkts zur Anwendung bei COVID-19 statt. Der Hersteller legte im Rahmen dieses Verfahrens Daten vor, die *in vitro* eine hohe antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2 in Vero-6 Zellen zeigen; die Ergebnisse sind jedoch nicht öffentlich zugänglich.

RESP301 wird derzeit in einer multizentrischen, nicht-verblindeten, nicht-Plazebo-kontrollierten, aber randomisierten klinischen Studie der Phase 2/3 in Großbritannien bei 300 hospitalisierten, sauerstoffpflichtigen COVID-19-Patienten untersucht ([NCT04460183](#)). Die Patienten erhalten RESP301 dreimal täglich für 10 Tage per Inhalation über einen Vernebler sowie Standardtherapie im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie. Primärer Endpunkt ist die Besserung des klinischen Zustands anhand der WHO-Skala. Im Oktober 2020 wurde der erste Patient rekrutiert. Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Klinische Daten über den Einsatz von inhalativem NO bei schwerkranken SARS-CoV Patienten aus einer unverblindeten Studie an 14 chinesischen Patienten aus dem Jahr 2004 lieferten erste Hinweise auf eine Wirksamkeit in diesem Patientenkollektiv. Die Autoren berichten über eine statistisch signifikante Verbesserung der Rückbildung der pulmonalen Hypertonie, einer Verbesserung der schweren Hypoxie und einer Verkürzung der Dauer der Beatmungsunterstützung, bei den sechs Patienten, die inhalativ NO erhielten, gegenüber der Kontrollgruppe aus acht Patienten, die kein NO erhielten (Chen et al. 2004).

Auf der Grundlage der oben genannten Ergebnisse wird ein möglicher dualer Effekt von NO diskutiert. Eine mögliche antivirale Wirkung könnte in der Frühphase ein sinnvoller Therapieansatz sein. Eine Verbesserung der Oxygenierung durch pulmonale Vasodilatation könnte bei schwer erkrankten intensivmedizinisch behandelten Patienten von therapeutischem Nutzen sein. Daher ist der Einsatz von Stickstoffmonoxid bei Infektion mit SARS-CoV-2 nachvollziehbar in den Fokus weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen gerückt. Im Rahmen von 36 klinischen Studien wird der Einsatz von NO bei COVID-19 Patienten geprüft (keine davon in Deutschland). Zwei der Studien sind bereits beendet, aussagekräftige Ergebnisse wurden bislang nicht publiziert. Drei der Studien wurden zurückgezogen.

Die in der Anfrage aufgeführte Firma Bellerophon Therapeutics Inc., die sich auf die Entwicklung von Therapien für kardiopulmonale und infektiöse Erkrankungen in der klinischen Phase konzentriert, hat in einer Presseerklärung vom 23. November bekannt gegeben, dass bei der randomisierte Phase-3-Studie „COViNOX“ (Anwendung von INOpulse® (inhalatives NO) zur Behandlung von COVID-19), basierend auf einer vordefinierten Zwischenanalyse der ersten 100 Patienten, nach Empfehlung eines Data Monitoring Committee (DMC) die Rekrutierung von Patienten gestoppt wurde (<https://bellerophon.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/bellerophon-therapeutics-announces-results-interim-analysis>).

Der primäre Endpunkt der Studie war Atemwegsversagen oder Tod. Bei den 100 Patienten der Zwischenanalyse konnten insgesamt nur zehn Ereignisse von Atemversagen oder Tod beobachtet werden, zu wenige für eine valide Bewertung des primären Endpunkts. Die verbleibenden Patienten sollen die Studie noch abschließen und der vollständigen Datensatz inklusive der weiteren klinischen Endpunkte ausgewertet werden. Ob weitere Patienten in diese Studie rekrutiert werden, ist unklar.

Zusammenfassend ist ein Therapieansatz mit NO bei mit COVID-19 erkrankten Patienten aufgrund des postulierten Wirkmechanismus und den ersten positiven Daten nachvollziehbar. Allerdings müssen diese Annahmen durch belastbare Ergebnisse aus entsprechenden klinischen Prüfungen verifiziert werden, bevor eine abschließende Beurteilung erfolgen kann.

i.V. K.B.

Prof. Dr. Karl Broich

Referenzen

Akerström S, Gunalan V, Keng CT, Tan YJ, Mirazimi A. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected. *Virology*. 2009 Dec 5;395(1):1-9.

Basu A, Sehajpal PK, Ogiste JS, Lander HM. Targeting cysteine residues of human immunodeficiency virus type 1 protease by reactive free radical species. *Antioxid Redox Signal*. 1999 Spring;1(1):105-12.

Chen, L, Liu P, Gao H, Sun B, Chao D, Wang, F, Zhu Y, Hedenstierna G, Wang, CG. Inhalation of nitric oxide in the treatment of severe acute respiratory syndrome: A rescue trial in Beijing. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 15;39(10):1531-5.

Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 27;2016(6):CD002787.

Saura M, Zaragoza C, McMillan A, Quick RA, Hohenadl C, Lowenstein JM, Lowenstein CJ. An antiviral mechanism of nitric oxide: inhibition of a viral protease. *Immunity*. 1999 Jan;10(1):21-8.



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 01.12.2020

GESCHZ 10-2020-110516

Einschätzung/Bewertung der Behandlung von an COVID-19 Erkrankten mit Stickstoffmonoxid

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 24.11.2020

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein von verschiedenen Zellen gebildetes endogenes Signalmolekül und ist als Arzneimittel (INOMax: NO verdünnt in Stickstoffgas in einer Konzentration von 400 bzw. 800 ppm) zugelassen¹. NO wird inhalativ in Kombination mit künstlicher Beatmung zur Behandlung einer pulmonalen Hypertonie (Lungenbluthochdruck) bei Neugeborenen mit respiratorischer Insuffizienz sowie bei kardiochirurgischen Patienten mit pulmonaler Hypertonie angewendet. Inhalation von NO führt bei diesen Patienten zu einer selektiven pulmonalen Vasodilatation und damit zu einer verbesserten Oxygenierung. Die Wirkung setzt schnell (nach 5 - 20 min) ein. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 20 ppm.

NO ist bislang nur zur Verwendung mittels spezieller NO-Abgabesysteme bei intubierten beatmeten Patienten zugelassen, über die Sicherheit und lokale Verträglichkeit bei davon abweichenden Applikationsarten liegen uns noch keine Erkenntnisse vor. Die Anwendung darf daher nur durch Intensivmedizinerinnen bzw. Neonatologen erfolgen, die in der Anwendung eines NO-Abgabesystems geschult sind.

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inomax>

Inhaliertes NO wird systemisch absorbiert und verstoffwechselt. Dabei entstehen Methämoglobin und Nitrat. Die Methämoglobinkonzentration im Blut muss überwacht werden. NO geht mit Sauerstoff eine chemische Reaktion unter Bildung von Stickstoffdioxid ein. Dadurch können Entzündungen und Schädigungen der Atemwege ausgelöst werden. Häufig auftretende Nebenwirkungen sind Hypotonie und Thrombozytopenie sowie Atelektasen der Lungenbläschen.

Ein Cochrane Review (Gebistorf 2015) über 14 randomisierte Studien (1.275 Patienten) konnte keine aussagekräftige Evidenz für einen Behandlungsvorteil (Überlebenszeit) von NO bei Erwachsenen und Kindern im akuten Lungenversagen (ARDS) nachweisen. Es gab Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von Nierenversagen.

Bei der Bekämpfung von Virusinfektionen werden NO unterschiedliche Wirkungsmechanismen nachgesagt. Eine direkte antivirale Aktivität wurde für mehrere Viren postuliert (Saura et al., 1999; Basu et al., 1999). Auch eine Coronavirus-spezifische antivirale Wirkung von NO durch die Inhibierung der Fusion des Virus mit dem Angiotensin-Converting-Enzym-2 (ACE2)-Rezeptor wird vermutet (Akerström et al, 2009).

Für RESP301, ein inhalatives NO Präparat, fand am 11. September 2020 ein „rapid scientific advice“ Verfahren zur weiteren Entwicklung des Produkts zur Anwendung bei COVID-19 statt. Der Hersteller legte im Rahmen dieses Verfahrens Daten vor, die *in vitro* eine hohe antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2 in Vero-6 Zellen zeigen; die Ergebnisse sind jedoch nicht öffentlich zugänglich.

RESP301 wird derzeit in einer multizentrischen, nicht-verblindeten, nicht-Plazebo-kontrollierten, aber randomisierten klinischen Studie der Phase 2/3 in Großbritannien bei 300 hospitalisierten, sauerstoffpflichtigen COVID-19-Patienten untersucht ([NCT04460183](#)). Die Patienten erhalten RESP301 dreimal täglich für 10 Tage per Inhalation über einen Vernebler sowie Standardtherapie im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie. Primärer Endpunkt ist die Besserung des klinischen Zustands anhand der WHO-Skala. Im Oktober 2020 wurde der erste Patient rekrutiert. Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Klinische Daten über den Einsatz von inhalativem NO bei schwerkranken SARS-CoV Patienten aus einer unverblindeten Studie an 14 chinesischen Patienten aus dem Jahr 2004 lieferten erste Hinweise auf eine Wirksamkeit in diesem Patientenkollektiv. Die Autoren berichten über eine statistisch signifikante Verbesserung der Rückbildung der pulmonalen Hypertonie, einer Verbesserung der schweren Hypoxie und einer Verkürzung der Dauer der Beatmungsunterstützung, bei den sechs Patienten, die inhalativ NO erhielten, gegenüber der Kontrollgruppe aus acht Patienten, die kein NO erhielten (Chen et al. 2004).

Auf der Grundlage der oben genannten Ergebnisse wird ein möglicher dualer Effekt von NO diskutiert. Eine mögliche antivirale Wirkung könnte in der Frühphase ein sinnvoller Therapieansatz sein. Eine Verbesserung der Oxygenierung durch pulmonale Vasodilatation könnte bei schwer erkrankten intensivmedizinisch behandelten Patienten von therapeutischem Nutzen sein. Daher ist der Einsatz von Stickstoffmonoxid bei Infektion mit SARS-CoV-2 nachvollziehbar in den Fokus weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen gerückt. Im Rahmen von 36 klinischen Studien wird der Einsatz von NO bei COVID-19 Patienten geprüft (keine davon in Deutschland). Zwei der Studien sind bereits beendet, aussagekräftige Ergebnisse wurden bislang nicht publiziert. Drei der Studien wurden zurückgezogen.

Die in der Anfrage aufgeführte Firma Bellerophon Therapeutics Inc., die sich auf die Entwicklung von Therapien für kardiopulmonale und infektiöse Erkrankungen in der klinischen Phase konzentriert, hat in einer Presseerklärung vom 23. November bekannt gegeben, dass bei der randomisierte Phase-3-Studie „COViNOX“ (Anwendung von INOpulse® (inhalatives NO) zur Behandlung von COVID-19), basierend auf einer vordefinierten Zwischenanalyse der ersten 100 Patienten, nach Empfehlung eines Data Monitoring Committee (DMC) die Rekrutierung von Patienten gestoppt wurde (<https://bellerophon.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/bellerophon-therapeutics-announces-results-interim-analysis>).

Der primäre Endpunkt der Studie war Atemwegsversagen oder Tod. Bei den 100 Patienten der Zwischenanalyse konnten insgesamt nur zehn Ereignisse von Atemversagen oder Tod beobachtet werden, zu wenige für eine valide Bewertung des primären Endpunkts. Die verbleibenden Patienten sollen die Studie noch abschließen und der vollständigen Datensatz inklusive der weiteren klinischen Endpunkte ausgewertet werden. Ob weitere Patienten in diese Studie rekrutiert werden, ist unklar.

Zusammenfassend ist ein Therapieansatz mit NO bei mit COVID-19 erkrankten Patienten aufgrund des postulierten Wirkmechanismus und den ersten positiven Daten nachvollziehbar. Allerdings müssen diese Annahmen durch belastbare Ergebnisse aus entsprechenden klinischen Prüfungen verifiziert werden, bevor eine abschließende Beurteilung erfolgen kann.

Prof. Dr. Karl Broich

Referenzen

Akerström S, Gunalan V, Keng CT, Tan YJ, Mirazimi A. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected. *Virology*. 2009 Dec 5;395(1):1-9.

Basu A, Sehajpal PK, Ogiste JS, Lander HM. Targeting cysteine residues of human immunodeficiency virus type 1 protease by reactive free radical species. *Antioxid Redox Signal*. 1999 Spring;1(1):105-12.

Chen, L, Liu P, Gao H, Sun B, Chao D, Wang, F, Zhu Y, Hedenstierna G, Wang, CG. Inhalation of nitric oxide in the treatment of severe acute respiratory syndrome: A rescue trial in Beijing. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 15;39(10):1531-5.

Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 27;2016(6):CD002787.

Saura M, Zaragoza C, McMillan A, Quick RA, Hohenadl C, Lowenstein JM, Lowenstein CJ. An antiviral mechanism of nitric oxide: inhibition of a viral protease. *Immunity*. 1999 Jan;10(1):21-8.

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 6 BfArM <6@bfarm.de>; 3 BfArM
CC: <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 35 <35@bfarm.de>
Gesendet am: 20.05.2020 11:12:00
Betreff: Bericht: "Email MdB Hans-Jürgen Thies - Einschätzung des
Potentials von Chitosan zur Unterdrückung viraler Infektionen
(Corona)"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 20.05.2020

GESCHZ 6-2020-71861

Email MdB Hans-Jürgen Thies "Einschätzung des Potentials von Chitosan zur Unterdrückung viraler Infektionen (Corona)"

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 19.05.2020

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Chitosan ist ein unverzweigtes, binäres Heteropolysaccharids, das aus N-Acetyl-D-glucosamin und D-Glucosamin besteht und durch partielle Deacetylierung des Polyglucans Chitin gewonnen wird¹. Chitin selbst wird aus Schalen von Garnelen und Krebsen extrahiert.

Obwohl Chitosan durch Bindung von Nahrungsfetten auch lipidsenkende Effekte zugeschrieben werden, ist es nicht als Arzneimittel in Deutschland zugelassen. Hydroxypropylchitosan ist als Hilfsstoff in mehreren zugelassenen Arzneimitteln enthalten.

Chitosan ist als Medizinprodukt in der EU im Verkehr. Im Medizinproduktregister des DIMDI finden sich insgesamt sieben Einträge zu Chitosan: Drei Einträge beziehen sich auf die topische Verwendung als resorbierbare Adhäsionsreduktionsverbände bzw. resorbierbares haftungsreduzierendes Material zur Verwendung bei der Sehnenreparaturchirurgie sowie als arterielle Kompressionsbinde mit chitosan-haltiger Wundauflage zur Wund-Hämostase. Vier weitere chitosan-haltige Medizinprodukte benennen Gewichtsreduktion bzw. Gewichtskontrolle und Kontrolle der Lipidwerte (Cholesterin etc.) in der Kurzbeschreibung der DIMDI-Datenbank. Auch als Nahrungsergänzungsmittel wird Chitosan zur Gewichtsreduktion angeboten.

¹ Ph. Eur., 9. Auflage

Aufgrund der mit dem Schreiben von MdB Thies vorgelegten Literaturangaben und der daraus abgeleiteten putativen Wirkung von Chitosan wird aus hiesiger Sicht das postulierte Wirkprinzip von Chitosan in der Prävention von COVID-19 ausdrücklich wissenschaftlich bezweifelt. Selbst wenn man unterstellt, dass ein Biopolymer dieser Struktur und Größe ein Eindringen von SARS-CoV-2 in die Epithelzellen des oberen respiratorischen Systems relevant unterdrücken könnte, ohne dabei endogene Abwehr- und/oder Reinigungsmechanismen bzw. Immunreaktionen des spezialisierten Epithels auszulösen und ohne die sonstigen physiologischen Epithelfunktionen zu behindern, ist aufgrund der Molekülgröße und der primären Kettenstruktur des Chitosan-Polymers *nicht* von einer wirksamen „Schildfunktion“ auszugehen, die das gesamte Epithel des Nasopharyngealraums wirksam schützen könnte. Auch eine virenumhüllende Neutralisierungsfunktion von Chitosan erscheint wissenschaftlich *derzeit nicht plausibel*.

Aus hiesiger Sicht wird das Projekt bei derzeitigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht als erfolgversprechend eingeschätzt.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 20.05.2020

GESCHZ 6-2020-71861

Email MdB Hans-Jürgen Thies "Einschätzung des Potentials von Chitosan zur Unterdrückung viraler Infektionen (Corona)"

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 19.05.2020

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Chitosan ist ein unverzweigtes, binäres Heteropolysaccharids, das aus N-Acetyl-D-glucosamin und D-Glucosamin besteht und durch partielle Deacetylierung des Polyglucans Chitin gewonnen wird¹. Chitin selbst wird aus Schalen von Garnelen und Krebsen extrahiert.

Obwohl Chitosan durch Bindung von Nahrungsfetten auch lipidsenkende Effekte zugeschrieben werden, ist es nicht als Arzneimittel in Deutschland zugelassen. Hydroxypropylchitosan ist als Hilfsstoff in mehreren zugelassenen Arzneimitteln enthalten.

Chitosan ist als Medizinprodukt in der EU im Verkehr. Im Medizinproduktregister des DIMDI finden sich insgesamt sieben Einträge zu Chitosan: Drei Einträge beziehen sich auf die topische Verwendung als resorbierbare Adhäsionsreduktionsverbände bzw. resorbierbares haftungsreduzierendes Material zur Verwendung bei der Sehnenreparaturchirurgie sowie als arterielle Kompressionsbinde mit chitosan-haltiger Wundauflage zur Wund-Hämostase. Vier weitere chitosan-haltige Medizinprodukte benennen Gewichtsreduktion bzw. Gewichtskontrolle und Kontrolle der Lipidwerte (Cholesterin etc.) in der Kurzbeschreibung der DIMDI-Datenbank. Auch als Nahrungsergänzungsmittel wird Chitosan zur Gewichtsreduktion angeboten.

¹ Ph. Eur., 9. Auflage

Aufgrund der mit dem Schreiben von MdB Thies vorgelegten Literaturangaben und der daraus abgeleiteten putativen Wirkung von Chitosan wird aus hiesiger Sicht das postulierte Wirkprinzip von Chitosan in der Prävention von COVID-19 ausdrücklich wissenschaftlich bezweifelt. Selbst wenn man unterstellt, dass ein Biopolymer dieser Struktur und Größe ein Eindringen von SARS-CoV-2 in die Epithelzellen des oberen respiratorischen Systems relevant unterdrücken könnte, ohne dabei endogene Abwehr- und/oder Reinigungsmechanismen bzw. Immunreaktionen des spezialisierten Epithels auszulösen und ohne die sonstigen physiologischen Epithelfunktionen zu behindern, ist aufgrund der Molekülgröße und der primären Kettenstruktur des Chitosan-Polymers *nicht* von einer wirksamen „Schildfunktion“ auszugehen, die das gesamte Epithel des Nasopharyngealraums wirksam schützen könnte. Auch eine virenumhüllende Neutralisierungsfunktion von Chitosan erscheint wissenschaftlich *derzeit nicht plausibel*.

Aus hiesiger Sicht wird das Projekt bei derzeitigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht als erfolgversprechend eingeschätzt.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 6 BfArM <6@bfarm.de>; 3 BfArM
CC: <3@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED] farm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 19.03.2020 18:47:53
Betreff: Bericht: "Ergebnisse klinischer Prüfungen sowie Bericht aus
der heutigen Telefonkonferenz zur geplanten Studie mit
Hydroxychloroquin (Univ. Tübingen) bei COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 19.03.2020

GESCHZ 6-2020-59137

Ergebnisse klinischer Prüfungen sowie Bericht aus der heutigen Telefonkonferenz zur geplanten Studie mit Hydroxychloroquin (Univ. Tübingen) bei COVID-19

Berichtersteller/in: [REDACTED]
[REDACTED]

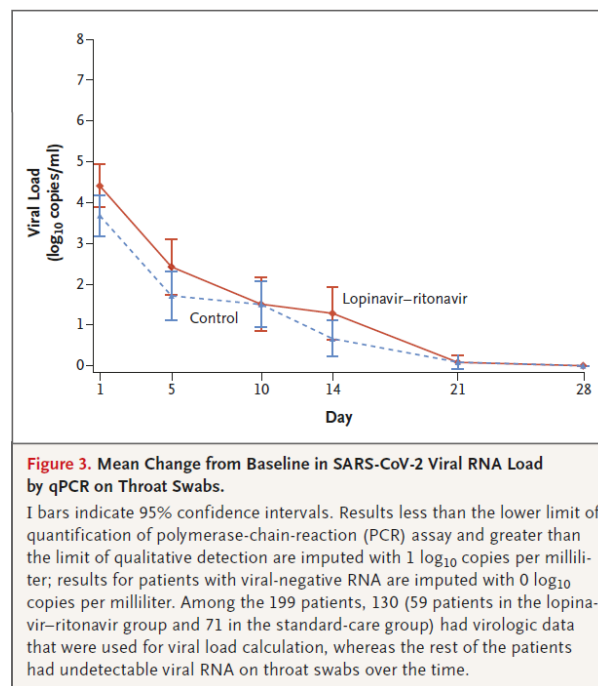
Wir berichten zu zwei unlängst publizierten klinischen Studien im Kontext von COVID-19 sowie zur Telefonkonferenz mit der Univ. Tübingen (Prof. Kremsner) im Rahmen der geplanten Einreichung eines Antrags auf Genehmigung einer placebokontrollierten klinischen Prüfung mit Hydroxychloroquin bei COVID-19.

Studie „A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19“¹

In einem gestern in der international renommierten Fachzeitschrift „New England Journal of Medicine“ publizierten Artikel wurden erstmals die Daten einer randomisierten, kontrollierten Studie zur Anwendung von Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 dargestellt. In der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie mit 199 hospitalisierten erwachsenen Patienten mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion, die eine deutlich eingeschränkte arterielle Sauerstoffsättigung als Zeichen einer schweren Lungenentzündung aufwiesen, wurden im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit entweder Lopinavir/Ritonavir (400 mg und 100 mg, 2 x tgl. über 14 Tage) oder einer Standardbehandlung zugewiesen. Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zur klinischen Besserung ausgewertet, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einer Verbesserung um zwei Punkte in einer siebenstufigen Ordinalskala oder Entlassung aus dem Krankenhaus, je nachdem, was zuerst eintrat. Von den 199 Patienten wurden 99 der Lopinavir/Ritonavir-Gruppe und 100 Patienten der Standardbehandlungsgruppe zugewiesen. Insgesamt verfehlte die Studie den primären Endpunkt: die mediane Zeitdauer bis zu einer Verbesserung um zwei Punkte auf der o.g. Skala betrug 16 Tage in beiden Gruppen, so

¹ <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001282?articleTools=true>

dass die Autoren der Studie folgerten, dass bei diesen Patienten Lopinavir/Ritonavir keinen über die Standardbehandlung hinausgehenden Nutzen erbrachte und folgerten weiter, dass ggf. zukünftige Studien bei Patienten mit schwerer Erkrankung dazu beitragen könnten, die Möglichkeit eines Behandlungsnutzens zu bestätigen oder auszuschließen. Trotz des primären negativen Outcomes der Studie zeigten sich jedoch in den sekundären Endpunkten Unterschiede in den Punktschätzern, die allerdings häufig nicht signifikant waren. So zeigte sich tendenziell eine um 25% verringerte 28-Tage-Mortalität (19,2% vs. 25,0%), allerdings waren die Patienten in der Gruppe der ausschließlich mit Standardtherapie behandelten Patienten potentiell kränker. Der Vergleich des Rückgangs der SARS-CoV-2-Viruslast zeigte keinen relevanten Unterschied zwischen den Gruppen im zeitlichen Verlauf (s. Abbildung). Insgesamt liefert die Studie keinen Wirksamkeitsbeleg, aber auch keinen klaren Beweis, dass Lopinavir/Ritonavir vollkommen ohne Nutzen in der Therapie von schwer erkrankten COVID-19 Patienten ist.



Die Autoren empfehlen zwar indirekt weitere Studien bei noch schwerer Erkrankten, aber aus den schon berichteten theoretischen Erwägungen, dass eine antivirale Therapie gerade in frühen noch milderen Krankheitsstadien besonders wirksam sein kann, könnte es sich lohnen, die Kombination zu Krankheitsbeginn zu testen.

Studie: “Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19 (...) Qingxian C. et al.”

(Preprint Research Coronavirus Disease 2019-Article)

Es handelt sich um eine kleine, nicht randomisierte, unverblindete Studie. In einer Gruppe mit 45 COVID-19 Patienten wurde Lopinavir/Ritonavir 400mg/100mg zweimal täglich, in einer anderen Gruppe mit 35 Patienten 1600mg Favipiravir zweimal täglich an Tag 1, gefolgt von 600mg

zweimal täglich so lange gegeben, bis der Virusnachweis negativ war oder maximal über insgesamt 14 Tage gegeben. Beide Gruppen erhielten inhalativ IFN-alpha1b 60µg. Die beiden Gruppen wurden nicht gleichzeitig behandelt und weisen Unterschiede in den demografischen und Krankheits-Charakteristika auf (zu Ungunsten von Lopinavir/Ritonavir), für die nicht alle adjustiert wurde.

Wirksamkeitsparameter waren die Zeit bis zur Virusfreiheit und die Verbesserung der radiologischen Befunde im CT. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass unter Favipiravir mehr Patienten eine Verbesserung ihrer radiologischen Befunde und schneller keine Viren mehr ausscheiden als unter Lopinavir/Ritonavir. Die Studie ist rein explorativ, kann folglich nicht als Beleg für eine Wirksamkeit dienen. Sie weist erhebliche methodische Schwächen auf, die an der Validität der Ergebnisse zweifeln lassen. Aufgrund der Kürze der Zeit konnte die Studie nicht umfassend bewertet werden, eine adäquat durchgeführte konfirmatorische Studie zur Evidenzgenerierung oder Falsifizierung erscheint sinnvoll.

Geplante Studie „Hydroxychloroquin for COVID-19“ (COV-HCQ, Univ. Tübingen)

In einer Telefonkonferenz um 12 Uhr zwischen dem Team von Prof. Kremsner von Seiten der Universität Tübingen und dem BfArM wurden letzte Details zur Einreichung der Studie COV-HCQ diskutiert. Das BfArM kommunizierte noch nicht ausreichend adressierte Festlegungen im Prüfplan (z.B. exakte Ein- und Ausschlusskriterien) und unterbreitete entsprechende Lösungsvorschläge, die der Antragsteller auch umsetzen will. Auch die Frage einer geeigneten Placebo-Herstellung konnte gelöst werden. Das BfArM adressierte noch einmal die Frage der zu verwendenden Dosis Hydroxychloroquin, da in der Literatur teilweise höhere Dosierungen von Hydroxychloroquin in der Therapie von COVID-19 beschrieben sind. Prof. Kremsner ließ erkennen, dass er ggf. eine höhere Dosierung – vergleichbar den in Frankreich verwendeten Dosierungen (600mg/die) – verwenden wolle. Dadurch möchten wir das Risiko einer möglichen Unterdosierung reduzieren.

Finanzierung

Zur Frage der Finanzierung der Studie teilte er mit, dass er beabsichtige sowohl eine BMBF-Finanzierung als auch eine zusätzliche Finanzierung über das Deutsche Zentrum für Infektionskrankheiten (DZIF) zu beantragen. Das BMBF habe ihm bereits eine kurzfristige Finanzierung zugesagt.

Einschluss weiterer Zentren

Das BfArM adressierte abschließend noch die Frage des Einschlusses weiterer Prüfzentren, z. B. der STAKOB-Zentren in die geplante klinische Prüfung, da dies die Möglichkeit einer schnelleren Durchführung der Studie ermögliche. Von Seiten von Prof. Kremsner wurde dies als zu

aufwendig bewertet. Er gehe davon aus, dass bei den vorherrschenden Patientenzahlen in Tübingen und Hamburg die klinische Prüfung ausreichend schnell rekrutieren würde.

Herr Prof. Kremsner avisierte die Einreichung des Antrages beim BfArM für morgen.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'K. Broich', with a stylized, flowing script.

Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 19.03.2020

GESCHZ 6-2020-59137

Ergebnisse klinischer Prüfungen sowie Bericht aus der heutigen Telefonkonferenz zur geplanten Studie mit Hydroxychloroquin (Univ. Tübingen) bei COVID-19

Berichtersteller/in: [REDACTED]
[REDACTED]

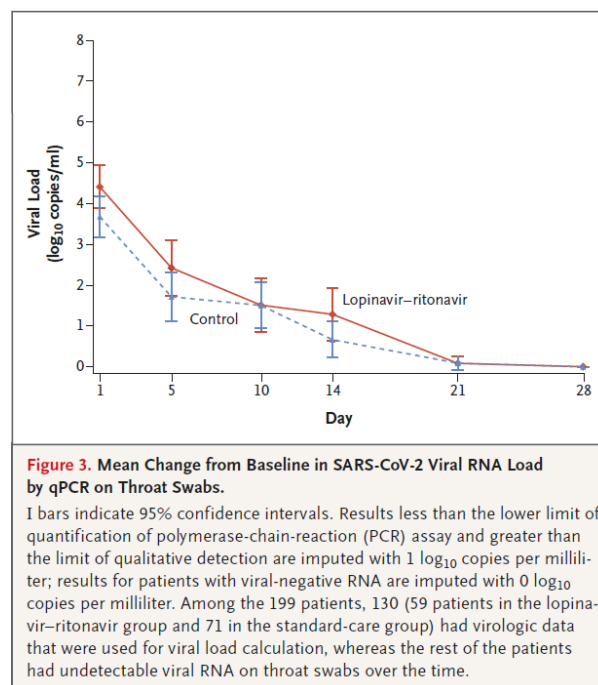
Wir berichten zu zwei unlängst publizierten klinischen Studien im Kontext von COVID-19 sowie zur Telefonkonferenz mit der Univ. Tübingen (Prof. Kremsner) im Rahmen der geplanten Einreichung eines Antrags auf Genehmigung einer placebokontrollierten klinischen Prüfung mit Hydroxychloroquin bei COVID-19.

Studie „A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19”¹

In einem gestern in der international renommierten Fachzeitschrift „New England Journal of Medicine“ publizierten Artikel wurden erstmals die Daten einer randomisierten, kontrollierten Studie zur Anwendung von Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 dargestellt. In der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie mit 199 hospitalisierten erwachsenen Patienten mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion, die eine deutlich eingeschränkte arterielle Sauerstoffsättigung als Zeichen einer schweren Lungenentzündung aufwiesen, wurden im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit entweder Lopinavir/Ritonavir (400 mg und 100 mg, 2 x tgl. über 14 Tage) oder einer Standardbehandlung zugewiesen. Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zur klinischen Besserung ausgewertet, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einer Verbesserung um zwei Punkte in einer siebenstufigen Ordinalskala oder Entlassung aus dem Krankenhaus, je nachdem, was zuerst eintrat. Von den 199 Patienten wurden 99 der Lopinavir/Ritonavir-Gruppe und 100 Patienten der Standardbehandlungsgruppe zugewiesen. Insgesamt verfehlte die Studie den primären Endpunkt: die mediane Zeitdauer bis zu einer Verbesserung um zwei Punkte auf der o.g. Skala betrug 16 Tage in beiden Gruppen, so dass die Autoren der Studie folgerten, dass bei diesen Patienten Lopinavir/Ritonavir keinen über

¹ <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001282?articleTools=true>

die Standardbehandlung hinausgehenden Nutzen erbrachte und folgerten weiter, dass ggf. zukünftige Studien bei Patienten mit schwerer Erkrankung dazu beitragen könnten, die Möglichkeit eines Behandlungsnutzens zu bestätigen oder auszuschließen. Trotz des primären negativen Outcomes der Studie zeigten sich jedoch in den sekundären Endpunkten Unterschiede in den Punktschätzern, die allerdings häufig nicht signifikant waren. So zeigte sich tendenziell eine um 25% verringerte 28-Tage-Mortalität (19,2% vs. 25,0%), allerdings waren die Patienten in der Gruppe der ausschließlich mit Standardtherapie behandelten Patienten potentiell kränker. Der Vergleich des Rückgangs der SARS-CoV-2-Viruslast zeigte keinen relevanten Unterschied zwischen den Gruppen im zeitlichen Verlauf (s. Abbildung). Insgesamt liefert die Studie keinen Wirksamkeitsbeleg, aber auch keinen klaren Beweis, dass Lopinavir/Ritonavir vollkommen ohne Nutzen in der Therapie von schwer erkrankten COVID-19 Patienten ist.



Die Autoren empfehlen zwar indirekt weitere Studien bei noch schwerer Erkrankten, aber aus den schon berichteten theoretischen Erwägungen, dass eine antivirale Therapie gerade in frühen noch milderen Krankheitsstadien besonders wirksam sein kann, könnte es sich lohnen, die Kombination zu Krankheitsbeginn zu testen.

Studie: “Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19 (...) Qingxian C. et al.”

(Preprint Research Coronavirus Disease 2019-Article)

Es handelt sich um eine kleine, nicht randomisierte, unverblindete Studie. In einer Gruppe mit 45 COVID-19 Patienten wurde Lopinavir/Ritonavir 400mg/100mg zweimal täglich, in einer anderen Gruppe mit 35 Patienten 1600mg Favipiravir zweimal täglich an Tag 1, gefolgt von 600mg zweimal täglich so lange gegeben, bis der Virusnachweis negativ war oder maximal über

insgesamt 14 Tage gegeben. Beide Gruppen erhielten inhalativ IFN-alpha1b 60µg. Die beiden Gruppen wurden nicht gleichzeitig behandelt und weisen Unterschiede in den demografischen und Krankheits-Charakteristika auf (zu Ungunsten von Lopinavir/Ritonavir), für die nicht alle adjustiert wurde.

Wirksamkeitsparameter waren die Zeit bis zur Virusfreiheit und die Verbesserung der radiologischen Befunde im CT. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass unter Favipiravir mehr Patienten eine Verbesserung ihrer radiologischen Befunde und schneller keine Viren mehr ausscheiden als unter Lopinavir/Ritonavir. Die Studie ist rein explorativ, kann folglich nicht als Beleg für eine Wirksamkeit dienen. Sie weist erhebliche methodische Schwächen auf, die an der Validität der Ergebnisse zweifeln lassen. Aufgrund der Kürze der Zeit konnte die Studie nicht umfassend bewertet werden, eine adäquat durchgeführte konfirmatorische Studie zur Evidenzgenerierung oder Falsifizierung erscheint sinnvoll.

Geplante Studie „Hydroxychloroquin for COVID-19“ (COV-HCQ, Univ. Tübingen)

In einer Telefonkonferenz um 12 Uhr zwischen dem Team von Prof. Kremsner von Seiten der Universität Tübingen und dem BfArM wurden letzte Details zur Einreichung der Studie COV-HCQ diskutiert. Das BfArM kommunizierte noch nicht ausreichend adressierte Festlegungen im Prüfplan (z.B. exakte Ein- und Ausschlusskriterien) und unterbreitete entsprechende Lösungsvorschläge, die der Antragsteller auch umsetzen will. Auch die Frage einer geeigneten Placebo-Herstellung konnte gelöst werden. Das BfArM adressierte noch einmal die Frage der zu verwendenden Dosis Hydroxychloroquin, da in der Literatur teilweise höhere Dosierungen von Hydroxychloroquin in der Therapie von COVID-19 beschrieben sind. Prof. Kremsner ließ erkennen, dass er ggf. eine höhere Dosierung – vergleichbar den in Frankreich verwendeten Dosierungen (600mg/die) – verwenden wolle. Dadurch möchten wir das Risiko einer möglichen Unterdosierung reduzieren.

Finanzierung

Zur Frage der Finanzierung der Studie teilte er mit, dass er beabsichtige sowohl eine BMBF-Finanzierung als auch eine zusätzliche Finanzierung über das Deutsche Zentrum für Infektionskrankheiten (DZIF) zu beantragen. Das BMBF habe ihm bereits eine kurzfristige Finanzierung zugesagt.

Einschluss weiterer Zentren

Das BfArM adressierte abschließend noch die Frage des Einschlusses weiterer Prüfzentren, z. B. der STAKOB-Zentren in die geplante klinische Prüfung, da dies die Möglichkeit einer schnelleren Durchführung der Studie ermögliche. Von Seiten von Prof. Kremsner wurde dies als zu aufwendig bewertet. Er gehe davon aus, dass bei den vorherrschenden Patientenzahlen in Tübingen und Hamburg die klinische Prüfung ausreichend schnell rekrutieren würde.

Herr Prof. Kremsner avisierte die Einreichung des Antrages beim BfArM für morgen.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: [REDACTED]@bmg.bund.de'
<[REDACTED]@bmg.bund.de>; '114@bmg.bund.de'
<114@bmg.bund.de>
CC: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '11@bmg.bund.de'
<11@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
<32@bfarm.de>
Gesendet am: 05.05.2020 11:51:53
Betreff: Bericht: "Evidenzlage klinische Prüfungen
Chloroquin/Hydroxychloroquin COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL

+49 (0)228 99 307-3219

FAX

+49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL

leitung@bfarm.de

INTERNET

www.bfarm.de

Bonn, 05.05.2020

GESCHZ

3.01-2020-69008

Bitte um aktualisierte Evidenzlage klinische Prüfungen Chloroquin/Hydroxychloroquin COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 04.05.20

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

Aktuelle Zusammenfassung der Datenlage zu Wirksamkeit und Sicherheit von Hydroxychloroquin und Chloroquin bei COVID-19

Seit unserem letzten Bericht zum Einsatz von Hydroxychloroquin und Chloroquin vom 22.04.2020 sind zwei weitere Studien (Mallat et., 2020; Bo et al. 2020) als Preprints erschienen und die Studie von Borba et al., 2020, wurde in leicht revidierter Form publiziert. Darüber hinaus erinnerte die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) auf Basis einer Studie von Lane et al., 2020, an das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen bei Anwendung von Hydroxychloroquin (und Chloroquin). Das BfArM hatte in der Folge seine „Hinweise zum Off-Label Use von Hydroxychloroquin bei COVID-19“ aktualisiert und in laienverständlicher Sprache auf das „Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen bei Anwendung zur Behandlung von COVID-19“ hingewiesen.

Auch nach Publikation der oben genannten Studien schätzen wir die Datenlage zum Einsatz von Hydroxychloroquin und Chloroquin weiterhin als schwach ein. Zu weiteren Details der bisher veröffentlichten Studien wird auf die Berichte vom 23.03.2020, 07.04.2020 und 22.04.2020 verwiesen.

Zusammenfassend vertritt das BfArM weiterhin die Einschätzung, dass einige wenige randomisierte und nicht-randomisierte Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen und teilweise erheblichen Mängeln im Studiendesign bzw. unvollständiger Berichterstattung zu unterschiedlichen Ergebnissen in Bezug auf die Wirksamkeit, bzw. fehlende Wirksamkeit und die Sicherheit der Anwendung von Hydroxychloroquin und Chloroquin bei COVID-19 kommen. Die Anwendung dieser Substanzen ist weiterhin außerhalb von klinischen Studien zur Therapie von Covid-19 nicht angezeigt.

Zu demselben Ergebnis kommt ebenfalls der kürzlich erschienene Review von Chowdhury et al. 2020, zu klinischen Studien mit Hydroxychloroquin und Chloroquin als Therapie von Covid-19.

In der Anlage finden Sie die aktualisierte tabellarische Übersicht zu der gegenwärtig publizierten Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit von Chloroquin und Hydroxychloroquin. Aus den klinischen Prüfungen in Deutschland liegen keine Daten vor.

i.V. K.B.

Prof. Dr. Karl Broich

Referenzen

BfArM: Hydroxychloroquin: Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen bei Anwendung zur Behandlung von COVID-19.

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2020/RI-hydroxychloroquin.html>

BfArM: Coronavirus SARS-CoV-2 - Hinweise zum Off-Label Use von Hydroxychloroquin bei COVID-19.

https://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themendossiers/Coronavirus/_node.html;jsessionid=5A7A06863A31AD6FA58DD3AFBBCAE963.1_cid353

Bo Y et al. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20073379>

Borba M et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection - A Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open. 2020;3(4):e208857. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>

Chen J et al. Preliminary study of hydroxychloroquine sulfate in treating common coronavirus disease (COVID-19) patients in 2019; J Zhejiang Univ (Med Sci) 2020, Vol. 49 Issue (1): 0-0 doi: <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>

Chen Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>

Chowdhury MS et al. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19. doi: <https://doi.org/10.1111/acem.14005>

EMA: COVID-19: reminder of risk of serious side effects with chloroquine and hydroxychloroquine. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine>

Gautret P et al. Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Results of an Open-Label Non-Randomized Clinical Trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>

Lane JCE et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>

Mahévas M et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>

Magagnoli J et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>

Molina JM et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Medicine et maladies infectieuses*. Doi: <https://doi.org/doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006>

Mallat J et al. Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease: A retrospective study. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20082180>

Tang W et al. Hydroxychloroquine in Patients with COVID-19: an Open-Label, Randomized, Controlled Trial. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>

Studie/ Erstautor	Therapie	Datum der Publikation / Pre-print Veröffentlic- hung	Studientyp/- güte	Anzahl Patienten	Endpunkte Wirksamkeit	Endpunkte Sicherheit	Anmerkungen
Chen J et al. (Shanghai Studie)	400 mg HCQ vs Kontrolle an 5 aufeinanderfolgenden Tagen	06.03.2020	monozentrische randomisierte Studie (Güte: Studienart für begrenzte Aussagen geeignet, aber Studie mit großen Mängeln behaftet)	30 (HCQ, n= 15 vs. Kontrolle, n=15)	Virusnegativität: 86,7 % HCQ vs. 93,3 % Kontrolle - kein signifikanter Vorteil	nicht berichtet	Evidenz: unzureichend, wichtige methodische Schwächen; keine Schlüsse möglich

Gautret P et al. (Marseille Studie)	600 mg HCQ (+AZ) vs. kein HCQ an 10 aufeinanderfolgenden Tagen	20.03.2020	offene monozentrische nicht-randomisierte Studie (Studienart allenfalls für schwache Aussagen geeignet, aber Studie und Bericht mit deutlichen Schwächen behaftet)	36 (HCQ, n= 20 vs. kein HCQ, n= 16) 6 von 26 HCQ-Patienten nachträglich ausgeschlossen	Virusnegativität nach 6 Tagen (dieser Endpunkt war nicht vorher festgelegt: 65% HCQ (+/- AZ) vs. 18,8% kein HCQ; Virusnegativität: 100% HCQ + AZ (n=6) - statistisch signifikanter Vorteil für HCQ, klinische Wirksamkeitsdaten (sekundäre Endpunkte) nicht berichtet. Bedenklich, dass sich 5/6 ausgeschlossenen Patienten klinisch verschlechtert hatten.	nicht berichtet	Evidenz: sehr schwach, allenfalls ganz schwacher Hinweis der virologische Wirksamkeit von HCQ
--	--	------------	--	--	---	-----------------	---

Chen Z et al. (Wuhan Studie)	400 mg HCQ vs Kontrolle an 5 aufeinanderfolgenden Tagen	22.03.2020	offene monozentrische nicht- randomisierte Studie (Güte: Studienart für begrenzte Aussagen geeignet, aber Studie mit deutlichen Schwächen behaftet)	62 (HCQ, n=31 vs. Kontrolle, n= 31)	HCQ vs kein HCQ: Fieberfreiheit: 2,2 Tagen vs. 3,2 Tage , Linderung Husten: 2,0 Tagen vs. 3,1 Tage, Radiologische Verbesserung 80% vs. 55% - signifikante Vorteile für HCQ	zwei Patienten in der HCQ-Gruppe, 1x Kopfschmerzen, 1x Hautausschlag – beide mit Schweregrad mild	Evidenz: schwach; allenfalls schwacher Hinweis auf Wirksamkeit von HCQ
Molina JM et al. (Wuhan Studie)	600 mg HCQ + AZ an 10 aufeinanderfolgenden Tagen	30.03.2020	Letter to editor mit Patientenserie (keine Studie, keine Aussage zur Wirksamkeit)	11	Viruspositivität an Tag 5 oder 6: 80 % (=Virusnegativität: 20 %) - Ergebnisse widersprechen Chen J und Gautret P	1 Patient mit potentiell gefährlicher kardialer Nebenwirkung (QT- Intervall Verlängerung > 60 ms)	Evidenz: unzureichend;

Lane JCE et al. (Rheuma-Studie)	variable Dosen HCQ vs. Sul; HCQ+Az vs. HCQ+Amox über 30 Tage in Rheuma-patienten	10.04.2020	Kohortenstudie auf Basis von Versicherungsdaten und Patientenakten in Rheuma-patienten (Güte: sehr gut, "falsche" Indikation daher ohne Aussage zur Wirksamkeit)	HCQ, n= 956.374; vs Sul, n = 310.350; vs HCQ + AZ, n= 323.122; vs HCQ + Amox, n=351.956	nicht berichtet (Indikation: rheumatoide Arthritis)	kein erhöhtes Risiko HCQ vs. Sul, aber erhöhte 30-Tage kardiovaskuläre Mortalität HCQ + Az vs. HCQ + Amox (HR: 2.19 [1.22-3.94])	neu aufgenommen 5. Mai 2020: Evidenz: sehr ernstzunehmende Hinweise auf klinisch relevante (kardiale) Sicherheits-bedenken bei Anwendung von HCQ+ AZ
Mahévas M et al. (Frankreich Studie)	600 mg HCQ vs. kein HCQ an den ersten beiden Tagen nach Hospitalisierung	14.04.2020	Auswertung von Routinedaten auf Basis von Patientenakten (Güte: qualitativ gut, aber Studienart nicht geeignet für verlässliche Aussagen zur Wirksamkeit)	181 (HCQ, n= 84 vs. kein HCQ, n= 97)	HCQ vs. kein-HCQ: Sterblichkeit 3 vs 4 Vorkommnisse, RR 0.61, 95% CI 0.13–2.89; Transfer auf Intensivstation 16 vs 21 Vorkommnisse, RR 0.91, 95% CI 0.47–1.80; akutes Lungenversagen (ARDS) 24 vs 23 Vorkommnisse, RR 1.14, 95% CI 0.65–2.00; kein Hinweis auf Wirksamkeit	HCQ-Gruppe: bei 8 Patienten (9,5%) Therapieabbruch wegen QT-Zeit Verlängerungen; bei 7 Patienten klinisch sehr bedenkliche QT Zeit Verlängerungen von mehr 60 ms. Keine Informationen zu klinisch manifesten kardialen Nebenwirkungen.	Evidenz: sehr ernstzunehmende Hinweise auf klinisch relevante kardiale Sicherheits-bedenken bei Anwendung von HCQ

Tang W et al. (China Studie)	1200 mg HCQ an 3 Tagen gefolgt von 800 mg HCQ über 14 Tage (mild/moderate Symptome) 21 Tage (schwere Symptome) vs. Kontrolle	14.04.2020	multizentrische, offene, randomisierte klinische Studie (Güte: Studienart gut für verlässliche Aussagen zur Wirksamkeit, Studie selbst hat methodische Schwächen)	150 (HCQ, n= 75 vs. kein HCQ, n= 75)	kein Vorteil hinsichtlich Virusnegativität an Tag 28: 85,4 % HCQ vs. 81,3 % Kontrolle; kein Unterschied hinsichtlich medianer Zeit bis Symptombesserung, signifikante Verbesserung der Symptomatik in einer Subgruppe in 2.ter Woche HCQ vs. Kontrolle (Hazard ratio, 8.83, 95%CI, 1.09 to 71.3)	Nebenwirkungen in 30% HCQ vs. 8.8% Kontrolle; ; 10% Durchfall in HCQ Gruppe vs. 0% in Kontrolle	Evidenz: schwach, sehr schwacher Hinweis der Wirksamkeit von HCQ
Magagnoli J et al. (USA Studie)	HCQ +AZ vs. HCQ vs. kein HCQ	16.04.2020	retrospektive Kohortenstudie (Güte: qualitativ sehr gut, aber Studienart nicht geeignet für grundsätzliche Aussagen zur Wirksamkeit)	368 (HCQ, n=97; HCQ+AZ, n=113; kein HCQ, n=158)	Sterblichkeit HCQ vs. kein-HCQ (Hazard Ratio 2.61 (95% CI 1.1-6.17); - statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeit mit HCQ, aber nicht mit HCQ+AZ; kein Unterschied für Wahrscheinlichkeit für Beatmungspflichtigkeit	nicht berichtet	Evidenz: ernstzunehmende Hinweise auf Sicherheitsbedenken bei Anwendung von HCQ , schwacher Hinweis auf fehlende Wirksamkeit

Borba M et al. (Brasilien Studie)	2x 600 mg CQ +AZ + CEF (+OS) an 10 aufeinanderfolgenden Tagen vs. 450 mg CQ +AZ + CEF (+OS) an 5 aufeinanderfolgenden Tagen Patienten mit schwerer Symptomatik	16.04.2020	mono-zentrische, doppelt verblindete, randomisierte klinische Studie der Phase IIb (Güte: gut für grundsätzliche Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit)	81 (CQ Hochdosis, n= 41 vs. CQ Niedrigdosis , n= 40)	Hochdosis CQ vs Niedrigdosis CQ: Trend zu höherer Letalität mit Hochdosis CQ (39% vs. 15%)	Hochdosis CQ vs Niedrigdosis CQ: mehr QTc>500ms (18,9 vs. 11,1%); 1 Patient Rhabdomyolyse; 2 Patienten ventrikuläre Tachykardie vor Tod (Studie vorzeitig abgebrochen)	Update 5. Mai 2020: Evidenz: keine Aussage zu Wirksamkeit möglich, sehr ernstzunehmende Hinweise auf klinisch relevante kardiale Sicherheitsbedenken bei Anwendung von Hochdosis CQ insbesondere bei Kombination mit AZ und OS
-----------------------------------	--	------------	---	--	--	--	---

Bo Y et al. (2. Wuhan Studie)	2x 200 mg HCQ vs. kein HCQ über 7-10 Tage in kritisch kranken Patienten	01.05.2020	retrospektive Studie (Güte: begrenzt, Studienart nicht geeignet für grundsätzliche Aussagen zur Wirksamkeit)	568 (HCQ, n =48 vs. kein HCQ, n = 520)	HCQ vs. kein-HCQ: Sterblichkeit (adjusted HR: 0.33, 95% CI 0.17-0.65) - statistisch signifikant verminderte Sterblichkeit mit HCQ - statistisch signifikant verminderte Sterblichkeit mit HCQ	nicht berichtet	neu aufgenommen 5. Mai 2020 Evidenz: schwach; methodische Schwächen, schwacher Hinweis auf Wirksamkeit von HCQ
Mallat et al. (Abu Dhabi Studie)	400 mg HCQ vs. kein HCQ über 10 Tage	02.05.2020	retrospektive observationelle Studie (Güte: sehr begrenzt, Studienart nicht geeignet für grundsätzliche Aussagen zur Wirksamkeit)	34 (HCQ, n =21 vs. kein HCQ, n = 13)	HCQ vs. kein HCQ Virusnegativität: 47,8% vs. 90,9 % - signifikanter Nachteil für HCQ	nicht berichtet	neu aufgenommen 5. Mai 2020: Evidenz: unzureichend, wichtige methodische Schwächen; keine Schlüsse möglich

HCQ - Hydroxychloroquin

CQ- Chloroquin

AZ - Azithromycin

CEF - Ceftriaxon

OS - Oseltamivir

Amox- Amoxicillin

Sul - Sulfasalazin

Generelle Anmerkungen:

Die Patientenpopulationen (demographische Ausgangswerte, Schweregrad der Erkrankung, Ethnien) , die Therapieregime d.h. Dosierungen und Dauer und Begleitmedikationen unterscheiden sich zwischen den Studien und sind nicht immer (umfassend) berichtet.

Die Bestimmung der Viruskonzentrationen ist bisher nicht als Korrelat/Surrogat für klinische Wirksamkeit etabliert.



Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL

+49 (0)228 99 307-3219

FAX

+49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL

leitung@bfarm.de

INTERNET

www.bfarm.de

Bonn, 05.05.2020

GESCHZ

3.01-2020-69008

Bitte um aktualisierte Evidenzlage klinische Prüfungen Chloroquin/Hydroxychloroquin COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 04.05.20

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in:

Aktuelle Zusammenfassung der Datenlage zu Wirksamkeit und Sicherheit von Hydroxychloroquin und Chloroquin bei COVID-19

Seit unserem letzten Bericht zum Einsatz von Hydroxychloroquin und Chloroquin vom 22.04.2020 sind zwei weitere Studien (Mallat et., 2020; Bo et al. 2020) als Preprints erschienen und die Studie von Borba et al., 2020, wurde in leicht revidierter Form publiziert. Darüber hinaus erinnerte die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) auf Basis einer Studie von Lane et al., 2020, an das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen bei Anwendung von Hydroxychloroquin (und Chloroquin). Das BfArM hatte in der Folge seine „Hinweise zum Off-Label Use von Hydroxychloroquin bei COVID-19“ aktualisiert und in laienverständlicher Sprache auf das „Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen bei Anwendung zur Behandlung von COVID-19“ hingewiesen.

Auch nach Publikation der oben genannten Studien schätzen wir die Datenlage zum Einsatz von Hydroxychloroquin und Chloroquin weiterhin als schwach ein. Zu weiteren Details der bisher veröffentlichten Studien wird auf die Berichte vom 23.03.2020, 07.04.2020 und 22.04.2020 verwiesen.

Zusammenfassend vertritt das BfArM weiterhin die Einschätzung, dass einige wenige randomisierte und nicht-randomisierte Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen und teilweise

erheblichen Mängeln im Studiendesign bzw. unvollständiger Berichterstattung zu unterschiedlichen Ergebnissen in Bezug auf die Wirksamkeit, bzw. fehlende Wirksamkeit und die Sicherheit der Anwendung von Hydroxychloroquin und Chloroquin bei COVID-19 kommen. Die Anwendung dieser Substanzen ist weiterhin außerhalb von klinischen Studien zur Therapie von Covid-19 nicht angezeigt.

Zu demselben Ergebnis kommt ebenfalls der kürzlich erschienene Review von Chowdhury et al. 2020, zu klinischen Studien mit Hydroxychloroquin und Chloroquin als Therapie von Covid-19.

In der Anlage finden Sie die aktualisierte tabellarische Übersicht zu der gegenwärtig publizierten Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit von Chloroquin und Hydroxychloroquin. Aus den klinischen Prüfungen in Deutschland liegen keine Daten vor.

Prof. Dr. Karl Broich

Referenzen

BfArM: Hydroxychloroquin: Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen bei Anwendung zur Behandlung von COVID-19.

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2020/RI-hydroxychloroquin.html>

BfArM: Coronavirus SARS-CoV-2 - Hinweise zum Off-Label Use von Hydroxychloroquin bei COVID-19.

https://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themendossiers/Coronavirus/_node.html;jsessionid=5A7A06863A31AD6FA58DD3AFBBCAE963.1_cid353

Bo Y et al. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20073379>

Borba M et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection - A Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open. 2020;3(4):e208857. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>

Chen J et al. Preliminary study of hydroxychloroquine sulfate in treating common coronavirus disease (COVID-19) patients in 2019; J Zhejiang Univ (Med Sci) 2020, Vol. 49 Issue (1): 0-0 doi: <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>

Chen Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>

Chowdhury MS et al. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19. doi: <https://doi.org/10.1111/acem.14005>

EMA: COVID-19: reminder of risk of serious side effects with chloroquine and hydroxychloroquine. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine>

Gautret P et al. Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Results of an Open-Label Non-Randomized Clinical Trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>

Lane JCE et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>

Mahévas M et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>

Magagnoli J et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>

Molina JM et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Medicine et maladies infectieuses*. Doi: <https://doi.org/doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006>

Mallat J et al. Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease: A retrospective study. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20082180>

Tang W et al. Hydroxychloroquine in Patients with COVID-19: an Open-Label, Randomized, Controlled Trial. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>

Studie/ Erstautor	Therapie	Datum der Publikation / Pre-print Veröffentlic- hung	Studientyp/- güte	Anzahl Patienten	Endpunkte Wirksamkeit	Endpunkte Sicherheit	Anmerkungen
Chen J et al. (Shanghai Studie)	400 mg HCQ vs Kontrolle an 5 aufeinanderfolgenden Tagen	3/6/2020	monozentrische randomisierte Studie (Güte: Studienart für begrenzte Aussagen geeignet, aber Studie mit großen Mängeln behaftet)	30 (HCQ, n= 15 vs. Kontrolle, n=15)	Virusnegativität: 86,7 % HCQ vs. 93,3 % Kontrolle - kein signifikanter Vorteil	nicht berichtet	Evidenz: unzureichend, wichtige methodische Schwächen; keine Schlüsse möglich

Gautret P et al. (Marseille Studie)	600 mg HCQ (+AZ) vs. kein HCQ an 10 aufeinanderfolgenden Tagen	3/20/2020	offene monozentrische nicht-randomisierte Studie (Studienart allenfalls für schwache Aussagen geeignet, aber Studie und Bericht mit deutlichen Schwächen behaftet)	36 (HCQ, n= 20 vs. kein HCQ, n= 16) 6 von 26 HCQ-Patienten nachträglich ausgeschlossen	Virusnegativität nach 6 Tagen (dieser Endpunkt war nicht vorher festgelegt: 65% HCQ (+/- AZ) vs. 18,8% kein HCQ; Virusnegativität: 100% HCQ + AZ (n=6) - statistisch signifikanter Vorteil für HCQ, klinische Wirksamkeitsdaten (sekundäre Endpunkte) nicht berichtet. Bedenklich, dass sich 5/6 ausgeschlossenen Patienten klinisch verschlechtert hatten.	nicht berichtet	Evidenz: sehr schwach, allenfalls ganz schwacher Hinweis der virologische Wirksamkeit von HCQ
-------------------------------------	--	-----------	--	--	---	-----------------	---

Chen Z et al. (Wuhan Studie)	400 mg HCQ vs Kontrolle an 5 aufeinanderfolgenden Tagen	3/22/2020	offene monozentrische nicht- randomisierte Studie (Güte: Studienart für begrenzte Aussagen geeignet, aber Studie mit deutlichen Schwächen behaftet)	62 (HCQ, n=31 vs. Kontrolle, n= 31)	HCQ vs kein HCQ: Fieberfreiheit: 2,2 Tagen vs. 3,2 Tage , Linderung Husten: 2,0 Tagen vs. 3,1 Tage, Radiologische Verbesserung 80% vs. 55% - signifikante Vorteile für HCQ	zwei Patienten in der HCQ-Gruppe, 1x Kopfschmerzen, 1x Hautausschlag – beide mit Schweregrad mild	Evidenz: schwach; allenfalls schwacher Hinweis auf Wirksamkeit von HCQ
Molina JM et al. (Wuhan Studie)	600 mg HCQ + AZ an 10 aufeinanderfolgenden Tagen	3/30/2020	Letter to editor mit Patientenserie (keine Studie, keine Aussage zur Wirksamkeit)	11	Viruspositivität an Tag 5 oder 6: 80 % (=Virusnegativität: 20 %) - Ergebnisse widersprechen Chen J und Gautret P	1 Patient mit potentiell gefährlicher kardialer Nebenwirkung (QT- Intervall Verlängerung > 60 ms)	Evidenz: unzureichend;

Lane JCE et al. (Rheuma-Studie)	variable Dosen HCQ vs. Sul; HCQ+Az vs. HCQ+Amox über 30 Tage in Rheuma-patienten	4/10/2020	Kohortenstudie auf Basis von Versicherungsdaten und Patientenakten in Rheuma-patienten (Güte: sehr gut, "falsche" Indikation daher ohne Aussage zur Wirksamkeit)	HCQ, n= 956.374; vs Sul, n = 310.350; vs HCQ + AZ, n= 323.122; vs HCQ + Amox, n=351.956	nicht berichtet (Indikation: rheumatoide Arthritis)	kein erhöhtes Risiko HCQ vs. Sul, aber erhöhte 30-Tage kardiovaskuläre Mortalität HCQ + Az vs. HCQ + Amox (HR: 2.19 [1.22-3.94])	neu aufgenommen 5. Mai 2020: Evidenz: sehr ernstzunehmende Hinweise auf klinisch relevante (kardiale) Sicherheits-bedenken bei Anwendung von HCQ+ AZ
Mahévas M et al. (Frankreich Studie)	600 mg HCQ vs. kein HCQ an den ersten beiden Tagen nach Hospitalisierung	4/14/2020	Auswertung von Routinedaten auf Basis von Patientenakten (Güte: qualitativ gut, aber Studienart nicht geeignet für verlässliche Aussagen zur Wirksamkeit)	181 (HCQ, n= 84 vs. kein HCQ, n= 97)	HCQ vs. kein-HCQ: Sterblichkeit 3 vs 4 Vorkommnisse, RR 0.61, 95% CI 0.13–2.89; Transfer auf Intensivstation 16 vs 21 Vorkommnisse, RR 0.91, 95% CI 0.47–1.80; akutes Lungenversagen (ARDS) 24 vs 23 Vorkommnisse, RR 1.14, 95% CI 0.65–2.00; kein Hinweis auf Wirksamkeit	HCQ-Gruppe: bei 8 Patienten (9,5%) Therapieabbruch wegen QT-Zeit Verlängerungen; bei 7 Patienten klinisch sehr bedenkliche QT Zeit Verlängerungen von mehr 60 ms. Keine Informationen zu klinisch manifesten kardialen Nebenwirkungen.	Evidenz: sehr ernstzunehmende Hinweise auf klinisch relevante kardiale Sicherheits-bedenken bei Anwendung von HCQ

Tang W et al. (China Studie)	1200 mg HCQ an 3 Tagen gefolgt von 800 mg HCQ über 14 Tage (mild/moderate Symptome) 21 Tage (schwere Symptome) vs. Kontrolle	4/14/2020	multizentrische, offene, randomisierte klinische Studie (Güte: Studienart gut für verlässliche Aussagen zur Wirksamkeit, Studie selbst hat methodische Schwächen)	150 (HCQ, n= 75 vs. kein HCQ, n= 75)	kein Vorteil hinsichtlich Virusnegativität an Tag 28: 85,4 % HCQ vs. 81,3 % Kontrolle; kein Unterschied hinsichtlich medianer Zeit bis Symptombesserung, signifikante Verbesserung der Symptomatik in einer Subgruppe in 2.ter Woche HCQ vs. Kontrolle (Hazard ratio, 8.83, 95%CI, 1.09 to 71.3)	Nebenwirkungen in 30% HCQ vs. 8.8% Kontrolle; ; 10% Durchfall in HCQ Gruppe vs. 0% in Kontrolle	Evidenz: schwach, sehr schwacher Hinweis der Wirksamkeit von HCQ
Magagnoli J et al. (USA Studie)	HCQ +AZ vs. HCQ vs. kein HCQ	4/16/2020	retrospektive Kohortenstudie (Güte: qualitativ sehr gut, aber Studienart nicht geeignet für grundsätzliche Aussagen zur Wirksamkeit)	368 (HCQ, n=97; HCQ+AZ, n=113; kein HCQ, n=158)	Sterblichkeit HCQ vs. kein-HCQ (Hazard Ratio 2.61 (95% CI 1.1-6.17); - statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeit mit HCQ, aber nicht mit HCQ+AZ; kein Unterschied für Wahrscheinlichkeit für Beatmungspflichtigkeit	nicht berichtet	Evidenz: ernstzunehmende Hinweise auf Sicherheitsbedenken bei Anwendung von HCQ , schwacher Hinweis auf fehlende Wirksamkeit

Borba M et al. (Brasilien Studie)	2x 600 mg CQ +AZ + CEF (+OS) an 10 aufeinanderfolgenden Tagen vs. 450 mg CQ +AZ + CEF (+OS) an 5 aufeinanderfolgenden Tagen Patienten mit schwerer Symptomatik	4/16/2020	mono-zentrische, doppelt verblindete, randomisierte klinische Studie der Phase IIb (Güte: gut für grundsätzliche Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit)	81 (CQ Hochdosis, n= 41 vs. CQ Niedrigdosis, n= 40)	Hochdosis CQ vs Niedrigdosis CQ: Trend zu höherer Letalität mit Hochdosis CQ (39% vs. 15%)	Hochdosis CQ vs Niedrigdosis CQ: mehr QTc>500ms (18,9 vs. 11,1%); 1 Patient Rhabdomyolyse; 2 Patienten ventrikuläre Tachykardie vor Tod (Studie vorzeitig abgebrochen)	Update 5. Mai 2020: Evidenz: keine Aussage zu Wirksamkeit möglich, sehr ernstzunehmende Hinweise auf klinisch relevante kardiale Sicherheitsbedenken bei Anwendung von Hochdosis CQ insbesondere bei Kombination mit AZ und OS
-----------------------------------	--	-----------	---	---	--	--	---

Bo Y et al. (2. Wuhan Studie)	2x 200 mg HCQ vs. kein HCQ über 7-10 Tage in kritisch kranken Patienten	5/1/2020	retrospektive Studie (Güte: begrenzt, Studienart nicht geeignet für grundsätzliche Aussagen zur Wirksamkeit)	568 (HCQ, n =48 vs. kein HCQ, n = 520)	HCQ vs. kein-HCQ: Sterblichkeit (adjusted HR: 0.33, 95% CI 0.17-0.65) - statistisch signifikant verminderte Sterblichkeit mit HCQ - statistisch signifikant verminderte Sterblichkeit mit HCQ	nicht berichtet	neu aufgenommen 5. Mai 2020 Evidenz: schwach; methodische Schwächen, schwacher Hinweis auf Wirksamkeit von HCQ
Mallat et al. (Abu Dhabi Studie)	400 mg HCQ vs. kein HCQ über 10 Tage	5/2/2020	retrospektive observationelle Studie (Güte: sehr begrenzt, Studienart nicht geeignet für grundsätzliche Aussagen zur Wirksamkeit)	34 (HCQ, n =21 vs. kein HCQ, n = 13)	HCQ vs. kein HCQ Virusnegativität: 47,8% vs. 90,9 % - signifikanter Nachteil für HCQ	nicht berichtet	neu aufgenommen 5. Mai 2020: Evidenz: unzureichend, wichtige methodische Schwächen; keine Schlüsse möglich

HCQ - Hydroxychloroquin

CQ- Chloroquin

AZ - Azithromycin

CEF - Ceftriaxon

OS - Oseltamivir

Amox- Amoxicillin

Sul - Sulfasalazin

Generelle Anmerkungen:

Die Patientenpopulationen (demographische Ausgangswerte, Schweregrad der Erkrankung, Ethnien) , die Therapieregime d.h. Dosierungen und Dauer und Begleitmedikationen unterscheiden sich zwischen den Studien und sind nicht immer (umfassend) berichtet.

Die Bestimmung der Viruskonzentrationen ist bisher nicht als Korrelat/Surrogat für klinische Wirksamkeit etabliert.

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
<11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 10 BfArM
CC: <10@bfarm.de>; 10.3 <10.3@bfarm.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]@bfarm.de>
Gesendet am: 09.09.2020 15:53:47
Betreff: Bericht: "Evidenzlage und Zulassungsstatus
umifenovirhaltiger AM zur Therapie COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o.g. Betreff.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de

"Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit"



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 09.09.2020

GESCHZ 10.3-2020-92613

Evidenzlage und Zulassungsstatus umifenovirhaltiger Arzneimittel zur Therapie von COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf o. g. Erlass berichten wir wie folgt:

Umifenovir, auch unter den Namen Arbidol bekannt, ist ein in Russland hergestelltes Breitspektrum-Virustatikum. Die Substanz ist in Russland und China für die Behandlung von Influenza zugelassen. Eine Zulassung von Umifenovir in der EU besteht nicht. Eine Zulassung von Umifenovir in der Indikation COVID-19 in und außerhalb der EU besteht nicht. Ebenso wurde bisher kein Zulassungsantrag eingereicht.

In Deutschland wurden/werden keine klinischen Prüfungen in Deutschland mit dem Wirkstoff Umifenovir durchgeführt. In der EudraCT-Datenbank konnte eine klinische Prüfung mit der EudraCT-Nummer 2007-000898-27 und dem Titel „Single oral dose range Pharmacokinetics study on human volunteers and detection of eventual metabolites“ identifiziert werden. Für die Indikation COVID-19 ergab die Recherche in der EudraCT keinen Treffer.

Die Substanz zeigte *in vitro* Aktivität gegen Influenza, HCV, HBV, HHV-8, EBOV, Poliovirus und gegen Coronaviren. Auf Grundlage von *in vitro* Ergebnissen wurde postuliert, dass Umifenovir den Eintritt des Virus in die Wirtszelle verhindert und über immunmodulierende Eigenschaften

verfügt. Publierte *in vitro* Daten von Wang et al. weisen weiterhin auf eine Aktivität von Umifenovir gegen SARS-CoV-2 hin.

Seit Anfang Februar 2020 werden Umifenovir-haltige Arzneimittel in klinischen Studien, teils gemeinsam mit weiteren Virustatika auf ihre Wirksamkeit bei Patienten mit COVID-19 hin untersucht. Einzelfallberichte über Besserung der klinischen Symptomatik und Virus-Clearance bei COVID-19- Patienten nach Behandlung mit Umifenovir wurden publiziert.

Eine randomisierte, partiell verblindete kontrollierte Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Lopinavir / Ritonavir (LPV/r) oder Umifenovir bei leichten bis mittelschweren COVID-19 Symptomen konnte keine Unterschiede zwischen den Studienarmen hinsichtlich Fiebersenkung, Hustenlinderung oder bildmorphologische Verbesserungen im CT belegen [Li et al.].

Eine andere randomisierte, aber nicht verblindete, nicht Plazebo-kontrollierte chinesische Studie postuliert in einer Subgruppenanalyse eine Unterlegenheit von Umifenovir gegenüber Favipiravir bei der Behandlung von Patienten mit moderaten COVID-19 Symptomen (Auftreten von Fieber und/oder Husten, Anzahl der klinisch Genesenen am Tag 7), während keine signifikanten Unterschiede in Patienten mit schwerer COVID-19 Infektion gesehen wurden. Insgesamt fehlen wichtige Details zu relevanten demographischen Ausgangswerten, Krankheitscharakteristika und Begleitmedikation, was die Bewertbarkeit der Studie einschränkt [Chen et al.].

Die veröffentlichten Ergebnisse einer retrospektiven Kohorten-Studie, zeigte in der Gruppe, die eine Kombination von oralem Arbidol und LPV/r erhielten, verglichen mit der LPV/r Monotherapie Gruppe, signifikant mehr negative SARS-CoV-2 Tests im Nasenrachenabstrich nach 7 und 14 Tagen sowie eine signifikante Verbesserung der Thorax-CT-Scans nach 7 Tagen [Deng et al.]. Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl und des Studiendesigns kritisch zu hinterfragen.

Zur Anwendung von Umifenovir als Postexpositionsprophylaxe (PEP) liegen nur sehr wenige Daten vor. Insgesamt sind hierzu zwei chinesische klinische Studien publiziert. Die Studie von Zhang *et al.*, ist eine retrospektive, nicht randomisierte Vergleichs-Kohorten-Studie, in der die Wirksamkeit von Umifenovir und Oseltamivir zur PEP von COVID-19 bei Haushaltsangehörigen von COVID-19 Infizierten und Beschäftigten im Gesundheitswesen untersucht wurde. Die Autoren berichten, dass die Behandlung mit Arbidol gegen eine COVID-19-Infektion schütze (HR 0,025, 95% CI 0,003-0,209, P=0,0006 für Familienmitglieder und HR 0,056, 95% CI 0,005-0,662, P=0,0221 für Beschäftigte des Gesundheitswesens). Die zweite retrospektive, nicht randomisierte Fallkohorten-Studie von Yang *et al.*, untersuchte unter anderem die Wirksamkeit von

Umifenovir zur PEP von COVID-19 bei Beschäftigten des Gesundheitswesens in einem Krankenhaus in China, die sich mit COVID-19 infiziert hatten. Die Studie zeigte, dass die orale Einnahme von Umifenovir zur PEP gegenüber keiner Einnahme mit einer geringeren Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektion assoziiert war. Es konnte jedoch kein signifikanter Effekt der prophylaktischen Einnahme von Umifenovir auf die Hospitalisierungsrate, die Anzahl und Dauer eines positiven SARS-CoV-2 Rachenabstrichs und des Auftretens schwerer Lungenentzündungen gezeigt werden. Beide Studien sind aufgrund ihres Studiendesigns, der unklaren Behandlungsdauer und Anwendung, des hohen Risikos für Verzerrungen bei der Auswahl der Vergleichsgruppe und der geringen Fallzahl kritisch zu hinterfragen.

Die Sicherheit von Umifenovir kann aufgrund der unzureichend veröffentlichten Ergebnisse nicht abschließend bewertet werden. Die verfügbaren Daten weisen jedoch darauf hin, dass Umifenovir relativ gut verträglich ist.

Zusammengefasst sind die verfügbaren Daten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Umifenovir für die Therapie oder Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 begrenzt und mit erheblichen methodischen Schwächen behaftet. Aus der aktuellen Evidenzlage lassen sich bisher keine belastbaren Hinweise auf eine Wirksamkeit für die Therapie oder Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 ableiten.



Prof. Dr. Karl Broich

Literatur

Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, Chen B, Lu M *et al*: **Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** *medRxiv* 2020:2020.2003.2017.20037432.

Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, Hong Z, Xia J: **Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019:a retrospective cohort study.** *The Journal of infection.* 2020 Jul;81(1):e1-e5 doi: [10.1016/j.jinf.2020.03.002](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002)

Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, Mo X, Wang J, Wang Y, Peng P *et al*: **An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI).** *medRxiv* 2020:2020.2003.2019.20038984.

Yang C, Ke C, Yue D, Li W, HU Z, Liu W, Hu S, Wang S, Liu J., **Effectiveness of Arbidol for COVID-19 Prevention in Health Professionals.** *Front Public Health.* 2020 May 29;8:249. doi:10.3389/fpubh.2020.00249. eCollection 2020.

Zhang J, Wang W, Peng B, Peng W, Zhang Y, Wang Y-L, Wang Y, Chang J, Mao L, Miao X, Li Y, Zhou Y, Hu B: **Potential of Arbidol for Post-exposure Prophylaxis of Covid-19 Transmission.** <http://www.chinaxiv.org/abs/202002.00065>. *Curr Med Sci* 2020 May 30; doi: 10.1007/s11596-020-2203-3.



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 09.09.2020

GESCHZ 10.3-2020-92613

Evidenzlage und Zulassungsstatus umifenovirhaltiger Arzneimittel zur Therapie von COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf o. g. Erlass berichten wir wie folgt:

Umifenovir, auch unter den Namen Arbidol bekannt, ist ein in Russland hergestelltes Breitspektrum-Virustatikum. Die Substanz ist in Russland und China für die Behandlung von Influenza zugelassen. Eine Zulassung von Umifenovir in der EU besteht nicht. Eine Zulassung von Umifenovir in der Indikation COVID-19 in und außerhalb der EU besteht nicht. Ebenso wurde bisher kein Zulassungsantrag eingereicht.

In Deutschland wurden/werden keine klinischen Prüfungen in Deutschland mit dem Wirkstoff Umifenovir durchgeführt. In der EudraCT-Datenbank konnte eine klinische Prüfung mit der EudraCT-Nummer 2007-000898-27 und dem Titel „Single oral dose range Pharmacokinetics study on human volunteers and detection of eventual metabolites“ identifiziert werden. Für die Indikation COVID-19 ergab die Recherche in der EudraCT keinen Treffer.

Die Substanz zeigte *in vitro* Aktivität gegen Influenza, HCV, HBV, HHV-8, EBOV, Poliovirus und gegen Coronaviren. Auf Grundlage von *in vitro* Ergebnissen wurde postuliert, dass Umifenovir den Eintritt des Virus in die Wirtszelle verhindert und über immunmodulierende Eigenschaften

verfügt. Publierte *in vitro* Daten von Wang et al. weisen weiterhin auf eine Aktivität von Umifenovir gegen SARS-CoV-2 hin.

Seit Anfang Februar 2020 werden Umifenovir-haltige Arzneimittel in klinischen Studien, teils gemeinsam mit weiteren Virustatika auf ihre Wirksamkeit bei Patienten mit COVID-19 hin untersucht. Einzelfallberichte über Besserung der klinischen Symptomatik und Virus-Clearance bei COVID-19- Patienten nach Behandlung mit Umifenovir wurden publiziert.

Eine randomisierte, partiell verblindete kontrollierte Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Lopinavir / Ritonavir (LPV/r) oder Umifenovir bei leichten bis mittelschweren COVID-19 Symptomen konnte keine Unterschiede zwischen den Studienarmen hinsichtlich Fiebersenkung, Hustenlinderung oder bildmorphologische Verbesserungen im CT belegen [Li et al.].

Eine andere randomisierte, aber nicht verblindete, nicht Plazebo-kontrollierte chinesische Studie postuliert in einer Subgruppenanalyse eine Unterlegenheit von Umifenovir gegenüber Favipiravir bei der Behandlung von Patienten mit moderaten COVID-19 Symptomen (Auftreten von Fieber und/oder Husten, Anzahl der klinisch Genesenen am Tag 7), während keine signifikanten Unterschiede in Patienten mit schwerer COVID-19 Infektion gesehen wurden. Insgesamt fehlen wichtige Details zu relevanten demographischen Ausgangswerten, Krankheitscharakteristika und Begleitmedikation, was die Bewertbarkeit der Studie einschränkt [Chen et al.].

Die veröffentlichten Ergebnisse einer retrospektiven Kohorten-Studie, zeigte in der Gruppe, die eine Kombination von oralem Arbidol und LPV/r erhielten, verglichen mit der LPV/r Monotherapie Gruppe, signifikant mehr negative SARS-CoV-2 Tests im Nasenrachenabstrich nach 7 und 14 Tagen sowie eine signifikante Verbesserung der Thorax-CT-Scans nach 7 Tagen [Deng et al.]. Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl und des Studiendesigns kritisch zu hinterfragen.

Zur Anwendung von Umifenovir als Postexpositionsprophylaxe (PEP) liegen nur sehr wenige Daten vor. Insgesamt sind hierzu zwei chinesische klinische Studien publiziert. Die Studie von Zhang *et al.*, ist eine retrospektive, nicht randomisierte Vergleichs-Kohorten-Studie, in der die Wirksamkeit von Umifenovir und Oseltamivir zur PEP von COVID-19 bei Haushaltsangehörigen von COVID-19 Infizierten und Beschäftigten im Gesundheitswesen untersucht wurde. Die Autoren berichten, dass die Behandlung mit Arbidol gegen eine COVID-19-Infektion schütze (HR 0,025, 95% CI 0,003-0,209, P=0,0006 für Familienmitglieder und HR 0,056, 95% CI 0,005-0,662, P=0,0221 für Beschäftigte des Gesundheitswesens). Die zweite retrospektive, nicht randomisierte Fallkohorten-Studie von Yang *et al.*, untersuchte unter anderem die Wirksamkeit von

Umifenovir zur PEP von COVID-19 bei Beschäftigten des Gesundheitswesens in einem Krankenhaus in China, die sich mit COVID-19 infiziert hatten. Die Studie zeigte, dass die orale Einnahme von Umifenovir zur PEP gegenüber keiner Einnahme mit einer geringeren Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektion assoziiert war. Es konnte jedoch kein signifikanter Effekt der prophylaktischen Einnahme von Umifenovir auf die Hospitalisierungsrate, die Anzahl und Dauer eines positiven SARS-CoV-2 Rachenabstrichs und des Auftretens schwerer Lungenentzündungen gezeigt werden. Beide Studien sind aufgrund ihres Studiendesigns, der unklaren Behandlungsdauer und Anwendung, des hohen Risikos für Verzerrungen bei der Auswahl der Vergleichsgruppe und der geringen Fallzahl kritisch zu hinterfragen.

Die Sicherheit von Umifenovir kann aufgrund der unzureichend veröffentlichten Ergebnisse nicht abschließend bewertet werden. Die verfügbaren Daten weisen jedoch darauf hin, dass Umifenovir relativ gut verträglich ist.

Zusammengefasst sind die verfügbaren Daten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Umifenovir für die Therapie oder Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 begrenzt und mit erheblichen methodischen Schwächen behaftet. Aus der aktuellen Evidenzlage lassen sich bisher keine belastbaren Hinweise auf eine Wirksamkeit für die Therapie oder Postexpositionsprophylaxe von COVID-19 ableiten.

Prof. Dr. Karl Broich

Literatur

Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, Chen B, Lu M *et al*: **Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** *medRxiv* 2020:2020.2003.2017.20037432.

Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, Hong Z, Xia J: **Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019:a retrospective cohort study.** *The Journal of infection.* 2020 Jul;81(1):e1-e5 doi: [10.1016/j.jinf.2020.03.002](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002)

Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, Mo X, Wang J, Wang Y, Peng P *et al*: **An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI).** *medRxiv* 2020:2020.2003.2019.20038984.

Yang C, Ke C, Yue D, Li W, HU Z, Liu W, Hu S, Wang S, Liu J., **Effectiveness of Arbidol for COVID-19 Prevention in Health Professionals.** *Front Public Health.* 2020 May 29;8:249. doi:10.3389/fpubh.2020.00249. eCollection 2020.

Zhang J, Wang W, Peng B, Peng W, Zhang Y, Wang Y-L, Wang Y, Chang J, Mao L, Miao X, Li Y, Zhou Y, Hu B: **Potential of Arbidol for Post-exposure Prophylaxis of Covid-19 Transmission.** <http://www.chinaxiv.org/abs/202002.00065>. *Curr Med Sci* 2020 May 30; doi: 10.1007/s11596-020-2203-3.

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
[REDACTED]@bmg.bund.de'
An: <[REDACTED]@bmg.bund.de>; '114@bmg.bund.de'
<114@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
CC: <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED] farm.de>
Gesendet am: 03.04.2020 16:15:10
Betreff: Bericht: "Fact Sheet Bayer - Resochin®
(Chloroquinphosphat) pakistanische Aufmachung"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL

+49 (0)228 99 307-3219

FAX

+49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL

leitung@bfarm.de

INTERNET

www.bfarm.de

Bonn, 03.04.2020

GESCHZ

3.01-2020-62248

Fact Sheet Bayer - Resochin® (Chloroquinphosphat) pakistanische Aufmachung

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 03.04.20

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Das Chloroquin Fact Sheet von Bayer stellt die Sachlage zu Resochin® aus Sicht des BfArM korrekt dar. Es bestehen daher keine Bedenken seitens des BfArM bzgl. der Richtigkeit der Angaben.

Die Aussagen zur Qualität des Produkts sind limitiert, der Wirkstoff entspricht nicht der Ph. Eur. Ob der GMP-Status den EU-Anforderungen entspricht, wurde von Bayer nicht geprüft.

Einige wenige Kommentare aus klinischer Sicht wurden zur Information in das Dokument eingefügt.

Prof. Dr. Karl Broich

Chloroquine Fact Sheet

on the **use of Chloroquine (Resochin®)** as a potential “**Therapeutic / Investigational Agent**” in Symptomatic Patients infected with SARS-CoV-2 / COVID-19 Disease

Version 3.0

Date: 03 Apr 2020

PH COVID-19 Issue Team

Table of Content

1. What is Chloroquine?	3
2. What are the clinical indications of Resochin® and what are its typical adverse effects?	3
3. What is the current knowledge on the (potential) utility of Chloroquine as a treatment for clinically symptomatic patients infected with SARS-CoV-2 (the Coronavirus type that causes COVID-19)?	4
4. What are the differences between Chloroquine and its derivative Hydroxychloroquine?	6
5. What is Bayer's contribution in case of an increased demand for Chloroquine?	9
6. What is the current manufacturing and quality situation of Resochin® (Chloroquine phosphate)?	9
7. What is the situation on product availability of Resochin® (Chloroquine phosphate)?	10
8. Are there any alternative suppliers of Chloroquine products?	10
9. Legal guardrails for Resochin requests/ orders, studies or information sharing in the context of COVID	11
References	14

1. What is Chloroquine?

Chloroquine was discovered in 1934 by Bayer scientists in Germany and shown to have promising activity against the pathogen causing Malaria (*Plasmodium spp.*) It only came into clinical use both in the treatment and prophylaxis of Malaria after the second world war and subsequently was shown to also possess clinical efficacy in rheumatoid arthritis, including juvenile rheumatoid arthritis as well as in systemic lupus erythematosus. In addition, it was shown to be useful in certain forms of resistant amoebiasis. The use of Chloroquine in Malaria has constantly declined over the past decades due to increasing resistance of Plasmodium, but it still has clinical utility in areas where chloroquine resistance rates are low. Chloroquine is listed in the WHO *Model List of Essential Medicines, 21st edition 2019*, for the treatment and chemoprevention/prophylaxis of Malaria (caused by *Plasmodium vivax*).

Chloroquine (as phosphate salt) has been marketed by Bayer in many countries under the tradename **Resochin®**.

2. What are the clinical indications of Resochin® and what are its typical adverse effects?

The clinical indications of Resochin® are:

- Prophylaxis and treatment of the four malarial Plasmodium species that are pathogenic to humans, with the exception of chloroquine-resistant strains.
- Extraintestinal amoebiasis when nitroimidazole products are ineffective or cannot be used.
- Chronic polyarthritis (rheumatoid arthritis, RA), including juvenile rheumatoid arthritis.
- Systemic lupus erythematosus.

Resochin® is generally well tolerated when used at regular doses (250 - 500 mg once-daily for treatment or 500 mg once a week for prophylaxis) over short periods of time. When used over extended periods of time (> 5 years), e.g. in the treatment of RA, it has been shown to cause permanent damage to the eye (irreversible retinopathy) and therefore the total cumulative lifetime dose should not exceed 1 g of free base per KG bodyweight) or 50 g free base in total for adult patients. Cardiac toxicity has also been observed, typically at very high doses well above the therapeutic dose (acute intentional and unintentional overdose). This can result in cardiac arrhythmias, which can be life-threatening).¹

Kommentiert [DE_clin1]: Entspricht 6-12 Monaten

Kommentiert [DE_clin2]: The EU SmPC für (Hydroxy)chloroquin enthält entsprechende Kontraindikationen und Warnhinweise auch für therapeutische Dosierungen.

¹ Source: Bayer company core data sheet CCDS Version 14, 2019.

3. What is the current knowledge on the (potential) utility of Chloroquine as a treatment for clinically symptomatic patients infected with SARS-CoV-2 (the Coronavirus type that causes COVID-19)?

Latest update: 01 Apr 2020

There is only limited information and published data available on the utility of Chloroquine as a treatment for clinically symptomatic patients infected with SARS-CoV-2 at this point in time. However, in the current situation of the COVID-19 outbreak in China and its continuing spread in many parts of the world, Chloroquine has to be considered as one of the few options currently at hand for a potential causal treatment of patients **with moderate to severe pneumonia**.

The potential of Chloroquine as a therapeutic agent is based primarily on a recent pre-clinical study from Chinese scientists from Wuhan, published in January in *Cell Research* (1). The study tested several compounds with known anti-viral activity as well as Chloroquine and Remdesivir (a novel antiviral agent in development for the treatment of Ebola infection) in a standard *in vitro* assay using so called Vero E6 cells which were infected with SARS-CoV-2.

In this cell culture infection model, Chloroquine and Remdesivir were the only compounds which turned out to be highly active against SARS-CoV-2. Chloroquine was shown to be effective at concentrations (so called EC₉₀ values) which are well within the range of clinically achievable exposure levels at recommended **malaria** doses. It was also mentioned that the clinical experience and knowledge of its adverse event **profile** from decades of clinical use would be an advantage of Chloroquine over the “experimental compound” Remdesivir (for which, obviously, much less data and experience is currently at hand).

Overall, the results from this pre-clinical study resulted in the recommendation that both Chloroquine as well as Remdesivir should be further investigated in clinical studies in patients.

Subsequently, several clinical trials were set up in China. A total of 27 clinical trials are currently registered on the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) as of 17 March 2020 and no results have been posted yet. It is hoped that results from these studies will be reported in the near future, both on the registry website as well as in peer-reviewed scientific **journals**.

However, there have been some early hints of possible Chloroquine utility. Notably, on the occasion of the Chinese National Press Conference on 17 February 2020, which was also quoted by a short article by Gao et al. in the scientific journal *BioScienceTrends* (2), it was mentioned that “results from more than 100 patients have demonstrated that chloroquine phosphate is superior to the control treatment in inhibiting the exacerbation of pneumonia, improving lung imaging findings, promoting a virus negative conversion, and shortening the disease course”, but no specific detail results were mentioned. It was also noted that “severe adverse reactions to

Kommentiert [DE_clin3]: Nicht klar, in welchem Erkrankungsstadium (am ehesten) eine Wirksamkeit erwartet werden kann.

Kommentiert [DE_clin4]: Doses in rheumatoid arthritis – according to publication by Wang et al.

Kommentiert [DE_clin5]: In different patient populations though (younger, less comorbid conditions!), probably not comparable to Covid 19 patients.

Kommentiert [DE_clin6]: Results have been posted for Hydroxychloroquine. Small trials, discrepant results.

chloroquine phosphate were not noted in the aforementioned patients”. The article continues in stating that “given these findings, a conference was held on February 15, 2020; and participants including experts from government and regulatory authorities and organizers of clinical trials reached an agreement that chloroquine phosphate has potent activity against COVID-19. The drug was recommended for inclusion in the next version of the Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Pneumonia Caused by COVID-19 issued by the National Health Commission of the People's Republic of China”. The panel had also given guidance for the clinical use of chloroquine phosphate: treatment was recommended for patients diagnosed as mild, moderate and severe cases of SARS-CoV-2 pneumonia, provided that there were no contraindications to the drug, at a dose of 500 mg BID for a maximum duration of 10 days. The panel recommended precautions, including regular blood testing to monitor for potential development of anemia, thrombocytopenia or leukopenia as well as serum electrolyte disturbances and hepatic and/or renal impairment/dysfunction. ECG monitoring was also recommended to detect possible QT interval prolongation or bradycardia. In addition, avoiding concurrent administration of other drugs known to prolong the QT interval (e.g. quinolones, macrolides, ondansetron) as well as various antiarrhythmic, antidepressant and antipsychotic drugs. Meanwhile, in the updated “Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan (Provisional 7th edition)”, dated March 4th, the duration and dosing recommendations were modified with a reduction of treatment duration to 7 days. Daily dose in adults with a bodyweight of more than 50 kg should be 500 mg twice daily and for those weighing less than 50 kg 500 mg twice daily on days 1 and 2, followed by 500 once daily for days 3 -7. (Source: English translation (non-official) of the original document in Chinese)

Another guideline document by the Italian Society of Infectious and Tropical disease (Lombardy section) recommend the use of chloroquine phosphate 500mg twice daily or hydroxychloroquine 200mg once daily for 10 days, although duration may vary from 5 to 20 days according to clinical severity. The suggested target population ranged from patients with mild respiratory symptoms and comorbidities to patients with severe respiratory failure (3).

As of 19 March 2020, no detailed data or results from registered clinical trials on the WHO ICTRP registry have been reported. It is therefore important to consider the recommendations given by the WHO in their document “Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected”. Reference is made to the current lack of clinical data and WHO states that “there is currently no evidence from randomized controlled clinical trials to inform on specific drug treatment of COVID-19 and that unlicensed treatments should be administered only in the context of ethically approved clinical trials or the Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions Framework (MEURI).

In a recent review article, Cortegiani and colleagues have specifically addressed the situation in regard to Chloroquine and stated that “although the use of chloroquine may be supported by expert opinion, clinical use of this drug in patients with COVID-19 should adhere to the MEURI framework or after ethical approval as a trial as stated by the WHO.” (3)

On 28 Mar 2020 the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has issued an Emergency Use Authorization (EUA) to permit the emergency use of chloroquine phosphate supplied from the Strategic National Stockpile to treat adults and adolescents who weigh 50 kg or more and are hospitalized with COVID-19 for whom a clinical trial is not available, or participation is not feasible.

FDA has attached a factsheet for healthcare providers, which contains useful information as deemed relevant for the situation of EUA in the U.S.

With regard to clinical dosing in COVID-19, the FDA has stated that:

- The optimal dosing and duration of treatment for COVID-19 is unknown.
- The suggested dose under this EUA for chloroquine phosphate to treat adults and adolescents who weigh 50 kg or more and are hospitalized with COVID-19 for whom a clinical trial is not available, or participation is not feasible, is 1 gram of chloroquine phosphate on day one, followed by 500 milligrams daily for four to seven days of total treatment based on clinical evaluation.
- The suggested dose and duration may be updated as data from clinical trials becomes available.

FDA also warns about cardiac effects and recommends ECG monitoring as well as baseline check for renal and hepatic function.

- Cardiac Effects: QT interval prolongation. Use with caution in patients with cardiac disease, QT prolongation, a history of ventricular arrhythmias, bradycardia, uncorrected potassium or magnesium imbalance, and during concomitant administration with QT interval prolonging drugs such as azithromycin and some other antibacterial drugs. Monitor the electrocardiogram during treatment. A baseline electrocardiogram should be obtained to assess for QT interval prolongation and other abnormalities. Baseline evaluation of renal and hepatic function is recommended.

A link to the full document (status as per April 1st, 2020) can be found here:

<https://www.fda.gov/media/136535/download>

4. What are the differences between Chloroquine and its derivative Hydroxychloroquine?

Latest update: 22 Mar 2020

Hydroxychloroquine (HCQ) had been first synthesized by researchers at Sterling-Winthrop in 1946 and has been in use since the 1950s in the same clinical indications as Chloroquine (CQ). Both compounds share the same mechanism of action and possess very similar pharmacological and toxicological profiles. It has been suggested by the title of a recently published article by Liu et al (Liu J et al. Cell Discovery (2020) 6:16 „Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro“; 4) that HCQ could be a better tolerated alternative to CQ in COVID-19. The following assessment of available data and information from the literature shall provide further insight on the relevance of data on

toxicity as well as in vitro efficacy between the two compounds in the context of potential clinical use in COVID-19.

The notion that HCQ might be less toxic than CQ is based on old animal data summarized in a review article by McChesney (American Journal of Medicine, July 18, 1983: "Animal Toxicity and Pharmacokinetics of Hydroxychloroquine Sulfate"; 5)

In this review article, LD50 values (drug exposure levels that are lethal in at least 50% of all tested animals) in various animal species with different routes of administration (iv, ip, im, oral) are compared between HCQ and CQ. Although it appears that numerically the LD50 values for HCQ are somewhat higher than for CQ suggesting a lower toxicity it should be mentioned that in today's risk assessment LD50 values are not playing any role. In fact, the studies to obtain such values are forbidden for animal welfare reasons because they are not assumed to be relevant for assessing the risk for human clinical use of drugs. In addition, a closer look at these values reveals that the reported differences are relatively minor.

Daily tolerated doses in various animal species with different treatment durations were compared between HCQ and CQ. Again it appears that the doses are somewhat higher for HCQ than for CQ. However, these data were derived from different studies and in none of the studies direct comparative data in form of head-to-head comparisons between CQ and HCQ were obtained. Sometimes the results of acute LD50 studies were compared with 10-month chronic toxicity studies. The reported data and methodologies do not allow a scientifically meaningful and valid comparison between the tested compounds and such data do not support the conclusion that HCQ is less toxic than CQ for the envisaged human use to treat infections with SARS-CoV-2.

Furthermore, the author also states in the review article that the tissue distributions (in albino rats) are qualitatively similar, but that the values are about 2.5 times higher for CQ as compared to HCQ (note: the author himself made the qualifier „this difference may be more apparent than real, if one thinks in total aminoquinolines present in the two cases“).

Retinal toxicity from chloroquine (CQ) and its derivative hydroxychloroquine (HCQ) has been recognized for many years. The mechanism of CQ and HCQ toxicity is not well understood. High experimental doses have acute effects on the metabolism of retinal cells, but it is not clear how these short-term metabolic effects relate to the slow and chronic damage that characterizes the clinical state of toxicity. Current knowledge supports that long-term retinal damage is associated with the binding of the compounds to melanin, which is primarily derived from one vitro study using melanin obtained from Sepia (Australian cuttlefish) which indicated a higher affinity and accumulation of CQ compared HCQ (6). But even if one assumes that the accumulation of CQ would be higher than for HCQ in the human retina this should not play a role for the envisaged short-term treatment of 10 days.

The authors of the most recent update of American Society for Ophthalmology "recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy" have stated that "the risk of (retinal) toxicity is dependent on daily dose and duration of

use. At recommended doses, the risk of toxicity up to 5 years is under 1% and up to 10 years is under 2%, but it rises to almost 20% after 20 years. However, even after 20 years, a patient without toxicity has only a 4% risk of converting in the subsequent year". (7)

Consequently, the warnings for CQ as well as HCQ in terms of retinal toxicity do explicitly refer to long-term clinical use (i.e. use over several months up to many years in malaria prophylaxis or treatment of rheumatoid arthritis or SLE). This lends further support to the conclusion that the envisaged 10-day treatment against COVID-19 with CQ should be as safe as a similar treatment regimen with HCQ in this aspect.

Based on the cited animal studies, it must be concluded that there are no data which would (positively) differentiate HCQ from CQ for the envisaged clinical use to treat pneumonia caused by COVID-19. Importantly, this is short-term use and thus, long-term effects, such as serious retinal toxicity, should not play a role for the 10-day treatment with CQ. In fact, for the short-treatment other effects than retinal toxicity may be more relevant, e.g. cardiovascular effects such as abnormalities in the ECG but no data were found in the literature which would provide evidence that HCQ could be a safer alternative than CQ in terms of possible cardiac effects.

When discussing potential differences between CQ and HCQ, it is important to also look at available data on efficacy. Such data were recently published by Liu et al (4) and were obtained via direct comparison in VeroE6 cell cultures. The study demonstrated that CQ had higher activity against SARS-CoV-2 than HCQ. The authors compared the antiviral activity of CQ versus HCQ by means of dose-response curves against SARS-CoV-2 at four different multiplicities of infection (MOIs) by quantification of viral RNA copy numbers in the cell supernatant at 48 h post Infection. They stated that "at all MOIs (0.01, 0.02, 0.2, and 0.8), the 50% maximal effective concentration (EC50) for CQ (2.71, 3.81, 7.14, and 7.36 μ M) was lower than that of HCQ (4.51, 4.06, 17.31, and 12.96 μ M). The differences in EC50 values were statistically significant at an MOI of 0.01 ($P < 0.05$) and MOI of 0.2 ($P < 0.001$). In addition, the selectivity indices (SI) were measured for both compounds. It was shown that the selectivity index of CQ (100.81, 71.71, 38.26, and 37.12) was higher (i.e. better) than that of HCQ (55.32, 61.45, 14.41, 19.25) at the 4 MOIs tested.

The authors concluded that "taken together, the data suggest that the anti-SARS-CoV-2 in vitro activity of HCQ seems to be less potent compared to CQ, at least at certain MOIs" and also pointed out that "the relatively low SI of HCQ requires careful designing and conducting of clinical trials to achieve efficient and safe control of the SARS-CoV-2 infection."

Kommentiert [DE_clin7]: Die Autoren sagen auch: „We need to point out, although HCQ is less toxic than CQ, prolonged and overdose usage can still cause poisoning.“

5. What is Bayer's contribution in case of an increased demand for Chloroquine?

As we are currently facing a situation of worldwide spread of SARS-CoV-2 and severe clinical disease, including deaths, Bayer - as the "originator" of Chloroquine - is assessing its capacity and capability to respond to potential demands by healthcare systems not only in Europe but also elsewhere.

It must be made transparent that such use would essentially be outside of the approved indication and only supported by very limited clinical data, and all common prerequisites and precautions of such use must be followed. In addition, Resochin® produced in Pakistan is manufactured **under local manufacturing specification** and is not in accordance with the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.).

In the absence of potential alternative treatments at this time, with the possible exception of Remdesivir, the ability to respond to possible demands for Chloroquine is considered as an important contribution from Bayer both to individual patients and even healthcare systems.

Bayer is open to cooperate with governments, authorities or scientific institutions to jointly explore options to better understand how Resochin® (Chloroquine phosphate) can contribute to the treatment of patients infected with COVID-19.

6. What is the current manufacturing and quality situation of Resochin® (Chloroquine phosphate)?

Currently, the only Bayer site manufacturing Resochin® is located in Pakistan, using API provided by an Indian supplier. The product is released for local market (Pakistan and Afghanistan) only.

The API manufacturing site and drug product site are locally registered and hold the relevant local GMP certificate and manufacturing license. The drug product is tested in accordance to Pakistan requirements and has not been tested in accordance to EU Pharmacopoeia (Ph. Eur.).

No registration, GMP certificate or export license for EU is available. The GMP status to fulfill EU requirements has not been assessed.

It must be noted that Resochin® manufactured in Pakistan is not registered in the EU.

Outside of Pakistan, Resochin® has been discontinued in 2019 as the active ingredient chloroquine phosphate could no longer be produced in accordance with the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) by Bayer's former API supplier. An intensive, worldwide search for an alternative manufacturer was unsuccessful.

7. What is the situation on product availability of Resochin® (Chloroquine phosphate)?

The manufacturing of Resochin® (except for Pakistan and Afghanistan) was discontinued in 2019 and distributions, as well as remaining registrations, are phasing out. Respective health authorities have been informed accordingly. Remaining stocks have been consumed.

Past and current deliveries: In early February, to fulfill the request from Guangdong provincial government, Bayer Pakistan provided 300,000 units of Resochin® (chloroquine phosphate) tablets in two deliveries to China free of charge. A first delivery to EU was sent to Italy in mid-March, another delivery arrived in Germany on 01 Apr. Bayer has been pursuing to export Resochin from Pakistan on request of further country authorities. As the manufacturing site of Resochin® in Pakistan is not registered in those countries, all deliveries are only possible with a special export/import allowance.

Regardless of first individual shipments the ability to serve the international demand is limited. In order to address the increasing global demand for Resochin® in the current pandemic, Bayer is in the process of assessing options for increasing its production capacities. In addition, Bayer is in contact with other suppliers of chloroquine products to identify opportunities for combining activities to increase global output.

Bayer intends to coordinate distribution of the product to other countries from Germany.

8. Are there any alternative suppliers of Chloroquine products?

Public databases and national registries show that a couple of Chloroquine API suppliers are based in India, it is however not clear which certifications they have.

To our knowledge, alternative Drug Product suppliers are registered in Canada, China, France, Greece, India, Poland, Sweden, UK, and USA.

9. Legal guardrails for Resochin requests/ orders, studies or information sharing in the context of COVID-19

General legal guardrails:

1. Bayer does not pro-actively offer supply of its prescription products for use for non-approved indications.
2. Bayer leaves it exclusively to the respective authorities and physician's discretion and responsibility to prescribe, recommend or administer Bayer products. Bayer does not promote (i) use of its prescription products for non-approved indications [and/or, as the case may be (e.g. re Resochin) (ii) which in their specific condition have never been registered in the respective country, including products not produced in accordance with the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)]. Bayer assumes (and ensures within its sphere of responsibility, as appropriate) that the authority / physician can make a well-informed decision in view of all information related to the product.
3. Except pursuant to paragraph 9 below, Bayer should supply its prescription products for use for non-approved indications or studies in context of COVID-19 only to public institutions.
4. Any donation/commercial agreement shall include (i) an indemnification clause against any claims raised by third parties related to the use of Bayer's prescription products for non-approved indications [and/or non-EU-GxP-status, as the case may be – e.g. re Resochin] or product's use in clinical studies and (ii) an exclusion of Bayer's liability to the contract partner and any third party.
5. The product-related part of the Information Package should be attached to the agreement. The contract partner confirms understanding (i) that Bayer has no reliable data or experimental evidence in preclinical re-search and clinical trials to demonstrate antiviral efficacy, (ii) that the information in the package insert and risk-benefit evaluation report were derived from the application of the product within the approved indications and usage range and (iii) that there will be no further release in the import country.
6. *If applicable:* The contract partner accepts [country of origin, e.g. Pakistan, Italy ...] [package makeup / bulk packaging, etc.] [with a package insert that is not in the native language of the contract partner's country].
7. Sharing scientific information
 - Bayer may share clinical and technical scientific data with Regulatory Authorities, Academia and similar institutions who, as matter of fact, are

- able to evaluate such information and who will draw any conclusions within their own competence, discretion and responsibility.
- Bayer may also exchange and discuss scientific information with (potential) competitors in order to jointly accelerate knowledge in the COVID 19-combat. However, any further R&D- or even supply-cooperation should be legally reviewed individually.
8. Exchange and collaboration among competitors
- On the one hand governments encourage industry-wide collaboration and are willing to offer support and flexible legal protection. However, on the other hand, they made very clear that the crisis should not become a “cover” for non-essential collusion and taking advantage of the situation to obtain unreasonable economic benefits. Please involve the LPC’s antitrust law experts to get advice in specific cases.
9. Clinical studies/trials of third parties
- In case Bayer is asked to provide products to other reputable pharmaceutical companies for clinical studies/trials these companies run in their own responsibility, the rules described in this paper should apply mutatis mutandis. The PH COVID-19 Issue Team should be informed (and endorse) before any relevant commitment on behalf of Bayer.
 - Trial data should be shared with Bayer.
10. Bayer as (co-)sponsor of clinical trials
- If clinical studies/trials with Bayer as sponsor or as part of a consortium would be planned, the sponsor liability and appropriate insurance need to be further re-viewed in case the trials deviate from the standard processes for Bayer trials. The decision on whether to conduct such a clinical trial, including its feasibility (inter alia in view of GMP aspects), should be taken by the functions otherwise responsible for such projects. In principle such clinical studies/trials follow the relevant rules for clinical studies/trials established at Bayer. The PH COVID-19 Issue Team should be informed in advance.
11. The following PV language shall be included in the agreement between Bayer and the receiving entity:

Adverse Events and Product Technical Complaints:

RECIPIENT agrees to provide Bayer by fax (XXXX) or e-mail at [Bayer Local@Bayer.com](mailto:Bayer.Local@Bayer.com) or other agreed formats written reports of all Adverse Events and Product Technical Complaints (each as defined below) regarding the Products that come to RECIPIENT’s attention within the regulatory agreed timeframe from receipt of such information. All known cases of exposure during pregnancy (including paternal exposure) and

breastfeeding, misuse, abuse, lack of drug effect, overdose (accidental and intentional), medication error/use error, drug dependency, suspected transmission of an infectious agent, withdrawal syndrome, drug interactions, occupational exposure with respect to the Product(s) must be reported in the same manner as an Adverse Event or Product Technical Complaint. For the purposes of this Agreement, an “**Adverse Event**” shall mean any untoward medical occurrence in a patient administered a Product, which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment, and a “**Product Technical Complaint**” is any report (written, electronic or verbal communication) about a potential or alleged failure of a Product in its quality (including the identity, durability, reliability, safety, efficacy or performance) or suspect counterfeit, where the complaint may or may not represent a potential risk to the customer (patient).

Upon receipt of the AE or PTC Bayer will provide a confirmation of receipt to the sender of the individual AE/PTC report.

RECIPIENT will obtain from the organizations receiving the Product from RECIPIENT and especially sponsors of clinical trials, a formal statement whereby they agree to monitor, collect and send all serious adverse reactions and other relevant safety information (including but not limited to study protocols, aggregated reports, and safety related authority communication) causally related to the use of the Bayer Product to Bayer Pharmacovigilance by fax (XXXX) or e-mail at [local PV@Bayer.com] and will extend the AE/PTC reporting obligations defined in this Agreement to the organizations receiving the Product.

Resochin-specific legal guardrails:

1. The delivery of requested Resochin® (Chloroquine phosphate) is furthermore subject to special export/ import authorization. Bayer will deliver product only upon receipt of respective licenses issued by the responsible local health authority.
2. Discussions with Novartis on future production in the Lahore site are legally uncritical as long as they are based exclusively on Novartis' position as (future) contract manufacturer for Bayer. However, in case we would reasonably assume that Novartis may enter the market with a competing product further legal review would be necessary.

References

- 1) Manli Wang, Ruiyuan Cao, Leike Zhang, Xinglou Yang, Jia Liu, Mingyue Xu, Zhengli Shi, Zhihong Hu, Wu Zhong and Gengfu Xiao
State Key Laboratory of Virology, Wuhan Institute of Virology and Center for Biosafety Mega-Science, Chinese Academy of Sciences, 430071 Wuhan, China and National Engineering Research Center for the Emergency Drug, Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology, 100850 Beijing, China

LETTER TO THE EDITOR: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro

Cell Research (2020) 0:1–3; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>, published online Feb 4, 2020

- 2) Jianjun Gao, Zhenxue Tian, Xu Yang
Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Qingdao University and Department of Pharmacy, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, China.

Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies

Letter; BioScience Trends; Advance Publication Feb 19, 2020; DOI: 10.5582/bst.2020.01047

- 3) Cortegiani A. Ingoglia M. Ippolito M. et al

A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19

Journal of Critical Care, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>

- 4) Liu J. Cao R. Xu M. et al:

Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro

Cell Discovery (2020) 6:16 <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>

- 5) McChesney E W

Animal Toxicity and Pharmacokinetics of Hydroxychloroquine Sulfate

American Journal of Medicine, July 18, 1983

- 6) Schroeder RL Gerber JP

Chloroquine and hydroxychloroquine binding to melanin: Some possible consequences for pathologies

Toxicology Reports 1 (2014) 963–968

- 7) Michael F. Marmor, Ulrich Kellner, Timothy Y.Y. Lai, MD, Ronald B. Melles, William F. Mieler for the American Academy of Ophthalmology

Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision)

Ophthalmology 2016;123:1386-1394



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL

+49 (0)228 99 307-3219

FAX

+49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL

leitung@bfarm.de

INTERNET

www.bfarm.de

Bonn, 03.04.2020

GESCHZ

3.01-2020-62248

Fact Sheet Bayer - Resochin® (Chloroquinphosphat) pakistanische Aufmachung

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 03.04.20

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Das Chloroquin Fact Sheet von Bayer stellt die Sachlage zu Resochin® aus Sicht des BfArM korrekt dar. Es bestehen daher keine Bedenken seitens des BfArM bzgl. der Richtigkeit der Angaben.

Die Aussagen zur Qualität des Produkts sind limitiert, der Wirkstoff entspricht nicht der Ph. Eur. Ob der GMP-Status den EU-Anforderungen entspricht, wurde von Bayer nicht geprüft.

Einige wenige Kommentare aus klinischer Sicht wurden zur Information in das Dokument eingefügt.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'11 BMG' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
CC: <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED] farm.de>
Gesendet am: 03.06.2020 16:41:30
Betreff: Bericht: "FAZ- Zeitungsartikel - Zweifel am Nutzen eines
Grippemittels gegen Corona (Avigan)"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 03.06.2020

GESCHZ 3.01-2020-73640

FAZ- Zeitungsartikel - Zweifel am Nutzen eines Grippemittels gegen Corona (Avigan)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 28.05.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wie in unseren Berichten vom 23.03.2020, 01.04.2020, 07.04.2020 und 20.04.2020 ausgeführt, vertritt das BfArM basierend auf den publizierten Daten weiterhin die Einschätzung, dass die Evidenz für Wirksamkeit von Favipiravir bisher unzureichend ist.

Zwischenzeitlich sind zwei Artikel zu in-vitro Untersuchungen erschienen, die beide zeigen, dass Favipiravir zwar eine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV2 hat, allerdings nur in sehr hohen Konzentrationen. Es ist fraglich, ob diese in vivo überhaupt erreichbar sind. (Wang M et al: Cell Research (2020) 30:269-271; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>; Choy KT et al: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127386/>)

Die bisher einzige publizierte klinische Untersuchung ist eine prospektive multizentrische, randomisierte, unverblindete Studie, welche ohne Placebo-/Best Supportive Care-Arm durchgeführt wurde und in welcher relevante Angaben zu den Krankheits- und Behandlungscharakteristika der Patienten fehlen (Chen C et al: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4.full.pdf>). Diese lässt folglich keinen Rückschluss auf klinische Wirksamkeit zu.

Nach einer Äußerung des japanischen Ministerpräsidenten Shinzo Abe Anfang Mai, sollte das Arzneimittel Avigan noch im Mai für COVID-19 in Japan zugelassen werden, sofern seine Wirksamkeit und Sicherheit bestätigt werden könne. Ende Mai berichtet die Nachrichtenagentur Kyodo News unter Berufung auf einen Regierungsbeamten nun, dass es zeitnah doch keine Zulassung des Grippemedikaments wie ursprünglich geplant geben würde.

Grund dafür scheint zu sein, dass eine Zwischenauswertung einer Studie keine eindeutigen Beweise für die Wirksamkeit von Favipiravir bei COVID-19 gezeigt hat. Weitere Informationen zum Design oder den Ergebnissen dieser Studie sind nicht publiziert.

Dem entgegen steht eine Agenturmeldung von Thomson Reuters vom 1. Juni 2020 (basierend auf einer Pressemitteilung des russischen Arzneimittelherstellers ChemRar und des Russian Direct Investment Funds [RDIF]), nach der für ein Arzneimittel namens Avifavir, welches den Wirkstoff Favipiravir enthält und, im Vergleich zu dem japanischen Produkt, modifiziert worden sein soll, um die Wirkung zu verbessern, jüngst in Russland eine zeitweilige Zulassung erteilt wurde.

Offenbar wurde eine klinische Studie mit 330 Teilnehmern durchgeführt, die gezeigt haben soll, dass die Erkrankung bei den meisten Patienten innerhalb von vier Tagen geheilt wurde. (<https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-russia-exclusive/exclusive-russia-to-roll-out-its-first-approved-covid-19-drug-next-week-idUSKBN2381FR>).

Laut einer Internet-Veröffentlichung des "European Pharmaceutical Review" (<https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/120478/60000-doses-of-avifavir-a-covid-19-treatment-to-be-delivered-in-june/>) zeigten die vorläufigen Daten deutliche Wirksamkeit von Avifavir gegen COVID-19.

Demnach

- betrug nach 10-tägiger Anwendung die mediane Zeit zur Eliminierung von COVID-19 mit Avifavir vier Tage, im Vergleich zu neun Tagen mit der Standardtherapie
- waren nach vier Tagen 65 Prozent der Avifavir-Empfänger negativ auf COVID-19 getestet (nach 10 Tagen war diese Zahl auf 90 Prozent gestiegen)
- lag die Wirksamkeit des Medikaments laut der Studie bei 80 Prozent
- wurden nach 10 Tagen Studien mit Avifavir keine neuen Nebenwirkungen gemeldet
- läuft die Studie an 35 russischen Zentren weiter.

Weitere Informationen, die die Verifizierung dieser Angaben und eine Bewertung der Studie bzw. des Arzneimittels erlauben würden, sind nicht publiziert.

Basierend auf den verfügbaren Informationen erachtet das BfArM gegenwärtig die Anwendung von Favipiravir weiterhin ausschließlich im Rahmen klinischer Studien bei COVID-19 als angezeigt.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 03.06.2020

GESCHZ 3.01-2020-73640

FAZ- Zeitungsartikel - Zweifel am Nutzen eines Grippemittels gegen Corona (Avigan)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 28.05.20

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wie in unseren Berichten vom 23.03.2020, 01.04.2020, 07.04.2020 und 20.04.2020 ausgeführt, vertritt das BfArM basierend auf den publizierten Daten weiterhin die Einschätzung, dass die Evidenz für Wirksamkeit von Favipiravir bisher unzureichend ist.

Zwischenzeitlich sind zwei Artikel zu in-vitro Untersuchungen erschienen, die beide zeigen, dass Favipiravir zwar eine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV2 hat, allerdings nur in sehr hohen Konzentrationen. Es ist fraglich, ob diese in vivo überhaupt erreichbar sind. (Wang M et al: Cell Research (2020) 30:269-271; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>; Choy KT et al: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127386/>)

Die bisher einzige publizierte klinische Untersuchung ist eine prospektive multizentrische, randomisierte, unverblindete Studie, welche ohne Placebo-/Best Supportive Care-Arm durchgeführt wurde und in welcher relevante Angaben zu den Krankheits- und Behandlungscharakteristika der Patienten fehlen (Chen C et al: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4.full.pdf>). Diese lässt folglich keinen Rückschluss auf klinische Wirksamkeit zu.

Nach einer Äußerung des japanischen Ministerpräsidenten Shinzo Abe Anfang Mai, sollte das Arzneimittel Avigan noch im Mai für COVID-19 in Japan zugelassen werden, sofern seine Wirksamkeit und Sicherheit bestätigt werden könne. Ende Mai berichtet die Nachrichtenagentur Kyodo News unter Berufung auf einen Regierungsbeamten nun, dass es zeitnah doch keine Zulassung des Grippemedikaments wie ursprünglich geplant geben würde.

Grund dafür scheint zu sein, dass eine Zwischenauswertung einer Studie keine eindeutigen Beweise für die Wirksamkeit von Favipiravir bei COVID-19 gezeigt hat. Weitere Informationen zum Design oder den Ergebnissen dieser Studie sind nicht publiziert.

Dem entgegen steht eine Agenturmeldung von Thomson Reuters vom 1. Juni 2020 (basierend auf einer Pressemitteilung des russischen Arzneimittelherstellers ChemRar und des Russian Direct Investment Funds [RDIF]), nach der für ein Arzneimittel namens Avifavir, welches den Wirkstoff Favipiravir enthält und, im Vergleich zu dem japanischen Produkt, modifiziert worden sein soll, um die Wirkung zu verbessern, jüngst in Russland eine zeitweilige Zulassung erteilt wurde.

Offenbar wurde eine klinische Studie mit 330 Teilnehmern durchgeführt, die gezeigt haben soll, dass die Erkrankung bei den meisten Patienten innerhalb von vier Tagen geheilt wurde. (<https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-russia-exclusive/exclusive-russia-to-roll-out-its-first-approved-covid-19-drug-next-week-idUSKBN2381FR>).

Laut einer Internet-Veröffentlichung des "European Pharmaceutical Review" (<https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/120478/60000-doses-of-avifavir-a-covid-19-treatment-to-be-delivered-in-june/>) zeigten die vorläufigen Daten deutliche Wirksamkeit von Avifavir gegen COVID-19.

Demnach

- betrug nach 10-tägiger Anwendung die mediane Zeit zur Eliminierung von COVID-19 mit Avifavir vier Tage, im Vergleich zu neun Tagen mit der Standardtherapie
- waren nach vier Tagen 65 Prozent der Avifavir-Empfänger negativ auf COVID-19 getestet (nach 10 Tagen war diese Zahl auf 90 Prozent gestiegen)
- lag die Wirksamkeit des Medikaments laut der Studie bei 80 Prozent
- wurden nach 10 Tagen Studien mit Avifavir keine neuen Nebenwirkungen gemeldet
- läuft die Studie an 35 russischen Zentren weiter.

Weitere Informationen, die die Verifizierung dieser Angaben und eine Bewertung der Studie bzw. des Arzneimittels erlauben würden, sind nicht publiziert.

Basierend auf den verfügbaren Informationen erachtet das BfArM gegenwärtig die Anwendung von Favipiravir weiterhin ausschließlich im Rahmen klinischer Studien bei COVID-19 als angezeigt.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
11 BMG <11@bmg.bund.de>; 1 BMG <1@bmg.bund.de>;
[REDACTED]-UAL 11 BMG
CC: <[REDACTED]@bmg.bund.de>;
<[REDACTED]@bmg.bund.de>; [REDACTED]
[REDACTED]bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 3
BfArM <3@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>
Gesendet am: 04.11.2021 15:45:01
Betreff: Bericht: "Fluvoxamin bei der Behandlung von COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 04.11.2021

GESCHZ 10-2021-54000

Fluvoxamin bei der Behandlung von COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05/004 vom 28.10.21

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf obigen Erlass berichten wir zur Publikation "Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial", die am 27. Oktober in der Fachzeitschrift Lancet Global Health online publiziert wurde, wie folgt:

Die TOGETHER-Studie ist eine randomisierte, adaptive Plattformstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit von bereits für andere Indikationen zugelassenen Wirkstoffen für die Behandlungen einer COVID-19-Erkrankung bei ambulanten, erwachsenen Hochrisikopatienten. Die Studie wird in Zusammenarbeit mit lokalen Gesundheitsbehörden aus 11 teilnehmenden Städten in Brasilien durchgeführt, um gleichzeitig potenzielle Behandlungen für frühe Krankheitsstadien anhand eines Gesamtprotokolls zu testen.

Die in der Publikation beschriebenen Ergebnisse beziehen sich auf einen Arm der „TOGETHER - Studie“, in dem die Wirksamkeit von Fluvoxamin bei ambulanten Patienten mit milder, symptomatischer COVID-19 Erkrankung, die ein hohes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben, untersucht wurde. Die Studie wurde ausschließlich in Brasilien durchgeführt.

Für den Einschluss in die Studie mussten die Patienten neben einer nachgewiesenen

SARS-CoV-2 Infektion mit einem Symptombeginn von weniger als sieben Tagen mindestens einen präspezifizierten Risikofaktor für einen schweren COVID-19 Verlauf aufweisen. Von der Studie ausgeschlossen waren unter anderem geimpfte Patienten, sowie Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen oder Patienten, die selektive Serotonin-Wiederaufnahme Hemmer (SSRI) einnahmen.

In der Publikation berichten die Autoren, dass Fluvoxamin, bei einer geplanten Zwischenanalyse der Phase-3-Studie bei erwachsenen, ambulanten, brasilianischen Risikopatienten mit leichter COVID-19 Erkrankung, das Risiko der Hospitalisierung, definiert als entweder der Verbleib in einer COVID-19 Ambulanz von mehr als 6 Stunden oder die Verlegung in ein Krankenhaus aufgrund von COVID-19 reduzierte. In der Fluvoxamin-Gruppe suchten 79 (11 %) Teilnehmer eine COVID-19 Ambulanz auf oder wurden in ein Krankenhaus eingewiesen, im Vergleich zu 119 (16%) in der Placebogruppe.

In der geplanten Zwischenanalyse wurden die Daten von 1497 Patienten ausgewertet, die bis zum 5. August 2021 in den Fluvoxamin Arm der Phase-3-Studie „TOGETHER“ aufgenommen worden waren. Zum Zeitpunkt der Entscheidung, die Rekrutierung aufgrund der überzeugenden Zwischenergebnisse zu stoppen, war die Nachbeobachtung von 29 Tagen für alle 1497 Patienten abgeschlossen.

Auch wenn die präsentierten Daten bezüglich des kombinierten primären Endpunkts positiv erscheinen, gibt es einige Limitationen der Studie. Die Studie entspricht in Ihrer Konzeption und Ausführung in Teilen nicht dem Standard von Zulassungsstudien. Aus statistischer Sicht erscheinen die Ergebnisse des primären Endpunkts hinsichtlich der Überlegenheit der Therapie Fluvoxamin überzeugend und die Auswertung im Sinne des Studienprotokolls angemessen. Es wurde allerdings primär ein Ansatz verwendet, der üblicherweise nicht in der Arzneimittelzulassung als Entscheidungsgrundlage herangezogen wird, und es fehlen in der Publikation Informationen, um die Robustheit des statistischen Ansatzes und damit der Ergebnisse zu überprüfen. Weiterhin erscheint die Robustheit der Verblindung der Studie fraglich, da Fluvoxamin besonders zu Beginn der Behandlung häufiger für die Patienten beeinträchtigende Nebenwirkungen aufweist. Voraussetzung für die Studienteilnahme war zudem lediglich ein SARS-CoV-2 positiver Antigentest und kein PCR-Nachweis. Die Studienpopulation lässt weiterhin leichte Imbalancen zu Gunsten von Fluvoxamin erkennen. Aufgrund des Studiendesigns (ambulantes Setting mit WhatsApp-Telefonaten) sind alle Ergebnisse selbstberichtet, was die Integrität der Daten beeinflussen haben könnte. Ungewöhnlich ist ebenfalls, dass der Publikation kein Studienprotokoll anhängt.

Die signifikanten Unterschiede im kombinierten Endpunkt sind maßgeblich auf Unterschiede in dem Endpunkt „Verbleib in einer COVID-19 Ambulanz für mehr als sechs Stunden“ zurückzuführen.

Die klinische Relevanz dieses Endpunktes erscheint jedoch fraglich. Weitere Informationen zur

Dauer des Verbleibs in der Ambulanz wurden nicht gegeben. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts war zudem mit 8 Tagen für Fluvoxamin therapierte Patienten mit starkem Trend länger als für Placebo-behandelte Patienten (6 Tage). Zusätzlich wurde der primäre Endpunkt während der Studie verändert, und die für den primären Endpunkt relevante Aufenthaltsdauer in einer COVID-19 Ambulanz von mehr als 12 Stunden auf mehr als 6 Stunden reduziert. Die Relevanz dieser Änderung auf die Studiendaten lässt sich anhand der Publikation nicht bewerten. Die Studienergebnisse sind weiterhin nicht durchweg konsistent und plausibel. So erscheint es bei Annahme eines positiven Effekts von Fluvoxamin, neben der oben beschriebenen längeren Dauer des Krankenhausaufenthaltes, nicht nachvollziehbar, warum Patienten unter Fluvoxamin signifikant früher eine Notfallambulanz aufsuchten als Patienten in der Placebogruppe (4 vs. 5 Tage).

In den sekundären Endpunkten wie Krankenhausaufenthalte aufgrund von COVID-19 oder viraler Clearance an Tag 7 zeigte sich zwar ein Trend zu Gunsten von Fluvoxamin in verschiedenen sekundären Endpunkten. Es konnte jedoch kein signifikanter Effekt in einem der sekundären Endpunkte, Krankenhausaufenthalte aufgrund von COVID-19, viraler Clearance an Tag 7 oder insgesamt, Zeit bis zum Krankenhausaufenthalt, Anzahl der Tage im Krankenhaus, Sterblichkeit, Zeit bis zum Tod, Anzahl der Tage mit Beatmung, Zeit bis zur Genesung, PROMIS Global Physical oder der Psychische Skala gezeigt werden.

Es sei angemerkt, dass nicht alle gelisteten Risikofaktoren für einen schweren Verlauf tatsächlich anerkannte Risikofaktoren sind, wie bspw. Fieber von 38 Grad Celsius, Alter >50 Jahre (zumeist eher > 60 oder 65), Asthma und andere wichtige „Limitationen“. Da dem BfArM nicht alle demografischen Daten vorliegen, kann die Relevanz auf die Studiendaten nicht bewertet werden.

Laut Angaben der Autoren, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Anzahl der unerwünschten Nebenwirkungen zwischen der Fluvoxamin- und Placebogruppe. Die Datenlage zur Sicherheit von Fluvoxamin wird zurzeit jedoch als unzureichend erachtet, da in der Publikation keine Angaben zu spezifischen, unerwünschten Nebenwirkungen gegeben werden. Des Weiteren haben mehr Patienten in der Fluvoxamin-Gruppe die Behandlung abgebrochen (84 Patienten) im Vergleich zu Placebo (64 Patienten), was auf eine mögliche Intoleranz von Fluvoxamin hindeuten könnte.

Eine weitere Limitation der „TOGETHER-Studie“ ist der Ausschluss von geimpften Patienten. Somit bleibt unklar, ob die Ergebnisse dieser Studie auch auf geimpfte Patienten mit Impfdurchbrüchen übertragbar sind. Des Weiteren bleibt unklar, ob sich die positiven Studiendaten aus Brasilien auch auf andere Regionen und Studienpopulationen, bspw. geimpfte Personen oder Personen ohne Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, übertragen lassen.

Der genaue Wirkmechanismus von Fluvoxamin bleibt laut Autoren unklar, auch wenn es einige Hypothesen gibt, die wissenschaftlich sinnvoll erscheinen. Eine Reduktion der Viruslast scheint

allerdings nicht mit der Behandlung mit Fluvoxamin einherzugehen. Auch hier zeigt die Studie dennoch einen Trend zu Gunsten von Fluvoxamin.

Dem BfArM liegen keine weiteren Daten aus der Zwischenanalyse der „TOGETHER-Studie“ vor, daher kann keine vertiefte Bewertung erfolgen. Wie oben erwähnt, ergeben sich aus der Publikation einige Unklarheiten, die nur anhand der vollständigen Studiendaten beurteilt werden können. Fraglich erscheint besonders die klinische Relevanz des Hauptergebnisses der Studie, dem Vorteil im Endpunkt „Verbleib in einer COVID-19 Ambulanz von mehr als 6 Stunden“. Weitere Studiendaten wären nötig, um den positiven Trend in verschiedenen sekundären Endpunkten zu untermauern sowie die teilweise nicht konsistenten Daten zu erklären.

Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 04.11.2021

GESCHZ 10-2021-54000

Fluvoxamin bei der Behandlung von COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05/004 vom 28.10.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf obigen Erlass berichten wir zur Publikation "Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial", die am 27. Oktober in der Fachzeitschrift Lancet Global Health online publiziert wurde, wie folgt:

Die TOGETHER-Studie ist eine randomisierte, adaptive Plattformstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit von bereits für andere Indikationen zugelassenen Wirkstoffen für die Behandlungen einer COVID-19-Erkrankung bei ambulanten, erwachsenen Hochrisikopatienten. Die Studie wird in Zusammenarbeit mit lokalen Gesundheitsbehörden aus 11 teilnehmenden Städten in Brasilien durchgeführt, um gleichzeitig potenzielle Behandlungen für frühe Krankheitsstadien anhand eines Gesamtprotokolls zu testen.

Die in der Publikation beschriebenen Ergebnisse beziehen sich auf einen Arm der „TOGETHER - Studie“, in dem die Wirksamkeit von Fluvoxamin bei ambulanten Patienten mit milder, symptomatischer COVID-19 Erkrankung, die ein hohes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben, untersucht wurde. Die Studie wurde ausschließlich in Brasilien durchgeführt.

Für den Einschluss in die Studie mussten die Patienten neben einer nachgewiesenen SARS-CoV-2 Infektion mit einem Symptombeginn von weniger als sieben Tagen mindestens einen präspezifizierten Risikofaktor für einen schweren COVID-19 Verlauf aufweisen. Von der Studie ausgeschlossen waren unter anderem geimpfte Patienten, sowie Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen oder Patienten, die selektive Serotonin-Wiederaufnahme Hemmer (SSRI) einnahmen.

In der Publikation berichten die Autoren, dass Fluvoxamin, bei einer geplanten Zwischenanalyse der Phase-3-Studie bei erwachsenen, ambulanten, brasilianischen Risikopatienten mit leichter COVID-19 Erkrankung, das Risiko der Hospitalisierung, definiert als entweder der Verbleib in einer COVID-19 Ambulanz von mehr als 6 Stunden oder die Verlegung in ein Krankenhaus aufgrund von COVID-19 reduzierte. In der Fluvoxamin-Gruppe suchten 79 (11 %) Teilnehmer eine COVID-19 Ambulanz auf oder wurden in ein Krankenhaus eingewiesen, im Vergleich zu 119 (16%) in der Placebogruppe.

In der geplanten Zwischenanalyse wurden die Daten von 1497 Patienten ausgewertet, die bis zum 5. August 2021 in den Fluvoxamin Arm der Phase-3-Studie „TOGETHER“ aufgenommen worden waren. Zum Zeitpunkt der Entscheidung, die Rekrutierung aufgrund der überzeugenden Zwischenergebnisse zu stoppen, war die Nachbeobachtung von 29 Tagen für alle 1497 Patienten abgeschlossen.

Auch wenn die präsentierten Daten bezüglich des kombinierten primären Endpunkts positiv erscheinen, gibt es einige Limitationen der Studie. Die Studie entspricht in Ihrer Konzeption und Ausführung in Teilen nicht dem Standard von Zulassungsstudien. Aus statistischer Sicht erscheinen die Ergebnisse des primären Endpunkts hinsichtlich der Überlegenheit der Therapie Fluvoxamin überzeugend und die Auswertung im Sinne des Studienprotokolls angemessen. Es wurde allerdings primär ein Ansatz verwendet, der üblicherweise nicht in der Arzneimittelzulassung als Entscheidungsgrundlage herangezogen wird, und es fehlen in der Publikation Informationen, um die Robustheit des statistischen Ansatzes und damit der Ergebnisse zu überprüfen. Weiterhin erscheint die Robustheit der Verblindung der Studie fraglich, da Fluvoxamin besonders zu Beginn der Behandlung häufiger für die Patienten beeinträchtigende Nebenwirkungen aufweist. Voraussetzung für die Studienteilnahme war zudem lediglich ein SARS-CoV-2 positiver Antigentest und kein PCR-Nachweis. Die Studienpopulation lässt weiterhin leichte Imbalancen zu Gunsten von Fluvoxamin erkennen. Aufgrund des Studiendesigns (ambulantes Setting mit WhatsApp-Telefonaten) sind alle Ergebnisse selbstberichtet, was die Integrität der Daten beeinflussen haben könnte. Ungewöhnlich ist ebenfalls, dass der Publikation kein Studienprotokoll anhängt.

Die signifikanten Unterschiede im kombinierten Endpunkt sind maßgeblich auf Unterschiede in dem Endpunkt „Verbleib in einer COVID-19 Ambulanz für mehr als sechs Stunden“ zurückzuführen.

Die klinische Relevanz dieses Endpunktes erscheint jedoch fraglich. Weitere Informationen zur Dauer des Verbleibs in der Ambulanz wurden nicht gegeben. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts war zudem mit 8 Tagen für Fluvoxamin therapierte Patienten mit starkem Trend länger als für Placebo-behandelte Patienten (6 Tage). Zusätzlich wurde der primäre Endpunkt während der Studie verändert, und die für den primären Endpunkt relevante Aufenthaltsdauer in einer COVID-19 Ambulanz von mehr als 12 Stunden auf mehr als 6 Stunden reduziert. Die Relevanz dieser Änderung auf die Studiendaten lässt sich anhand der Publikation nicht bewerten. Die Studienergebnisse sind weiterhin nicht durchweg konsistent und plausibel. So erscheint es bei Annahme eines positiven Effekts von Fluvoxamin, neben der oben beschriebenen längeren Dauer des Krankenhausaufenthaltes, nicht nachvollziehbar, warum Patienten unter Fluvoxamin signifikant früher eine Notfallambulanz aufsuchten als Patienten in der Placebogruppe (4 vs. 5 Tage).

In den sekundären Endpunkten wie Krankenhausaufenthalte aufgrund von COVID-19 oder viraler Clearance an Tag 7 zeigte sich zwar ein Trend zu Gunsten von Fluvoxamin in verschiedenen sekundären Endpunkten. Es konnte jedoch kein signifikanter Effekt in einem der sekundären Endpunkte, Krankenhausaufenthalte aufgrund von COVID-19, viraler Clearance an Tag 7 oder insgesamt, Zeit bis zum Krankenhausaufenthalt, Anzahl der Tage im Krankenhaus, Sterblichkeit, Zeit bis zum Tod, Anzahl der Tage mit Beatmung, Zeit bis zur Genesung, PROMIS Global Physical oder der Psychische Skala gezeigt werden.

Es sei angemerkt, dass nicht alle gelisteten Risikofaktoren für einen schweren Verlauf tatsächlich anerkannte Risikofaktoren sind, wie bspw. Fieber von 38 Grad Celsius, Alter >50 Jahre (zumeist eher > 60 oder 65), Asthma und andere wichtige „Limitationen“. Da dem BfArM nicht alle demografischen Daten vorliegen, kann die Relevanz auf die Studiendaten nicht bewertet werden.

Laut Angaben der Autoren, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Anzahl der unerwünschten Nebenwirkungen zwischen der Fluvoxamin- und Placebogruppe. Die Datenlage zur Sicherheit von Fluvoxamin wird zurzeit jedoch als unzureichend erachtet, da in der Publikation keine Angaben zu spezifischen, unerwünschten Nebenwirkungen gegeben werden. Des Weiteren haben mehr Patienten in der Fluvoxamin-Gruppe die Behandlung abgebrochen (84 Patienten) im Vergleich zu Placebo (64 Patienten), was auf eine mögliche Intoleranz von Fluvoxamin hindeuten könnte.

Eine weitere Limitation der „TOGETHER-Studie“ ist der Ausschluss von geimpften Patienten. Somit bleibt unklar, ob die Ergebnisse dieser Studie auch auf geimpfte Patienten mit Impfdurchbrüchen übertragbar sind. Des Weiteren bleibt unklar, ob sich die positiven Studiendaten aus Brasilien auch auf andere Regionen und Studienpopulationen, bspw. geimpfte Personen oder Personen ohne Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, übertragen lassen.

Der genaue Wirkmechanismus von Fluvoxamin bleibt laut Autoren unklar, auch wenn es einige Hypothesen gibt, die wissenschaftlich sinnvoll erscheinen. Eine Reduktion der Viruslast scheint allerdings nicht mit der Behandlung mit Fluvoxamin einherzugehen. Auch hier zeigt die Studie dennoch einen Trend zu Gunsten von Fluvoxamin.

Dem BfArM liegen keine weiteren Daten aus der Zwischenanalyse der „TOGETHER-Studie“ vor, daher kann keine vertiefte Bewertung erfolgen. Wie oben erwähnt, ergeben sich aus der Publikation einige Unklarheiten, die nur anhand der vollständigen Studiendaten beurteilt werden können. Fraglich erscheint besonders die klinische Relevanz des Hauptergebnisses der Studie, dem Vorteil im Endpunkt „Verbleib in einer COVID-19 Ambulanz von mehr als 6 Stunden“. Weitere Studiendaten wären nötig, um den positiven Trend in verschiedenen sekundären Endpunkten zu untermauern sowie die teilweise nicht konsistenten Daten zu erklären.



Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
CC: '11 BMG' <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 33 <33@bfarm.de>
Gesendet am: 16.10.2020 14:50:12
Betreff: Bericht: "FOKUS 1-Rückschlag für Corona-Mittel Remdesivir"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß

Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 16.10.2020

GESCHZ 33.02-2020-102491

FOKUS 1-Rückschlag für Corona-Mittel Remdesivir

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 16.10.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Ein Vorabdruck der Ergebnisse der "Solidarity"-Studie¹ zeigt, dass Remdesivir (Veklury®) die Sterblichkeit bei Patienten, die wegen COVID-19 im Krankenhaus behandelt wurden, nicht verringert. In der Studie starben 12,5 % der mit Remdesivir und Standardbehandlung behandelten Patienten innerhalb von 28 Tagen, verglichen mit 12,7 % der Patienten, die nur Standardbehandlung erhielten. Dies sind vorläufige Studienergebnisse, die auf die Begutachtung durch Fachkollegen warten.

Die bedingte EU-Zulassung von Remdesivir basierte auf einer anderen Studie (NIAID-ACTT-1), die eine Verkürzung der Genesungszeit bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 Erkrankung zeigte. Zum Zeitpunkt der Zulassung forderte der CHMP den Zulassungsinhaber auf, u. a. zusätzliche Daten zur Sterblichkeit als Auflage vorzulegen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Remdesivir besser charakterisieren zu können. Die Zulassung ist nicht an die Bedingung geknüpft, einen Vorteil bezüglich der Sterblichkeit zu zeigen.

Die Daten zur Sterblichkeit an Tag 28 aus der NIAID-Studie² wurden ebenfalls kürzlich veröffentlicht. In der Studie starben 11,4 % der mit Remdesivir und Standardbehandlung behandelten Patienten innerhalb von 28 Tagen, verglichen mit 15,2 % der Patienten, die nur Standardbehandlung (und Placebo) erhielten.

¹ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>

² <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>

Diese Daten werden derzeit vom CHMP geprüft (EMA/H/C/005622/II/0012, CHMP Rapporteur Assessment Report bis 28.10.2020). Eine erste Diskussion wird während der November CHMP Sitzung (09.-12.11.2020) erfolgen. Der CHMP wird dabei auch die Ergebnisse der "Solidarity"-Studie prüfen, um festzustellen, ob Änderungen in der Art und Weise, wie Remdesivir eingesetzt wird, erforderlich sind. Diese Änderungen könnten z. B. eine Einschränkung der Indikation und/oder neue Warnhinweise beinhalten.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 16.10.2020

GESCHZ 33.02-2020-102491

FOKUS 1-Rückschlag für Corona-Mittel Remdesivir

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 16.10.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Ein Vorabdruck der Ergebnisse der "Solidarity"-Studie¹ zeigt, dass Remdesivir (Veklury®) die Sterblichkeit bei Patienten, die wegen COVID-19 im Krankenhaus behandelt wurden, nicht verringert. In der Studie starben 12,5 % der mit Remdesivir und Standardbehandlung behandelten Patienten innerhalb von 28 Tagen, verglichen mit 12,7 % der Patienten, die nur Standardbehandlung erhielten. Dies sind vorläufige Studienergebnisse, die auf die Begutachtung durch Fachkollegen warten.

Die bedingte EU-Zulassung von Remdesivir basierte auf einer anderen Studie (NIAID-ACTT-1), die eine Verkürzung der Genesungszeit bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 Erkrankung zeigte. Zum Zeitpunkt der Zulassung forderte der CHMP den Zulassungsinhaber auf, u. a. zusätzliche Daten zur Sterblichkeit als Auflage vorzulegen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Remdesivir besser charakterisieren zu können. Die Zulassung ist nicht an die Bedingung geknüpft, einen Vorteil bezüglich der Sterblichkeit zu zeigen.

Die Daten zur Sterblichkeit an Tag 28 aus der NIAID-Studie² wurden ebenfalls kürzlich veröffentlicht. In der Studie starben 11,4 % der mit Remdesivir und Standardbehandlung behandelten Patienten innerhalb von 28 Tagen, verglichen mit 15,2 % der Patienten, die nur Standardbehandlung (und Placebo) erhielten.

¹ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>

² <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>

Diese Daten werden derzeit vom CHMP geprüft (EMA/H/C/005622/II/0012, CHMP Rapporteur Assessment Report bis 28.10.2020). Eine erste Diskussion wird während der November CHMP Sitzung (09.-12.11.2020) erfolgen. Der CHMP wird dabei auch die Ergebnisse der "Solidarity"-Studie prüfen, um festzustellen, ob Änderungen in der Art und Weise, wie Remdesivir eingesetzt wird, erforderlich sind. Diese Änderungen könnten z. B. eine Einschränkung der Indikation und/oder neue Warnhinweise beinhalten.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <111@bmg.bund.de>
CC: <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>
Gesendet am: 04.01.2021 14:38:52
Betreff: Bericht: "Förderung Entwicklung Arzneimittel zur Behandlung
COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL

+49 (0)228 99 307-3219

FAX

+49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL

leitung@bfarm.de

INTERNET

www.bfarm.de

Bonn, 04.01.2021

GESCHZ

10-2020-115185

Förderung Entwicklung Arzneimittel zur Behandlung COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 15.12.20

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Mit Erlass vom 15.12.2020 wird um eine Liste der aussichtsreichen Wirkstoffe, die bisher als wirksam bei COVID-19 diskutiert wurden, mit Darstellung, ob es eine klinische Prüfung hierzu gibt und ob Ergebnisse daraus bekannt sind, gebeten. Die gewünschte Liste befindet sich im Anhang. Für weitere Information hinsichtlich Auswahl der Stoffe auf der Liste verweisen wir auf unseren Bericht vom 02.11.2020 (GeschZ. 64-2020-103710). Es gibt auch erste Daten (in vitro, 1 klinische Studie) zu SSRI, dass sie den Krankheitsverlauf abmildern könnten, das ist aber noch sehr vorläufig und würde eine große klinische Prüfung zur Bestätigung verlangen.

Aus wissenschaftlich-regulatorischer Sicht sind weiterhin in der Gesamtschau der bisher verfügbaren Daten insbesondere die Substanzen CD24Fc, LASAG, MK-4482, SGN001 und Tamol als förderwürdig zu nennen. Hier liegen plausible Informationen zu den möglichen Wirkmechanismen, interessante Daten aus in-vitro bzw. in-vivo präklinischen und/oder ersten klinischen Untersuchungen vor.

Prof. Dr. Karl Broich

Antragsteller	Wirkstoff (Wirkstoffgruppe/ Wirkmechanismus)	Klinische Studien bei COVID-19	Ergebnisse
APTARION biotech AG	AON-D21 (Complement C5a inhibitor)	Nicht verfügbar	
Atriva Therapeutics GmbH	ATR-002 (MEK inhibitor)	Nicht verfügbar	
Novaliq GmbH	Iodine (topical antiviral disinfectant)	Keine mit dem Produkt des Antragstellers; mit anderen Jod-Mund/Gurgellösungen 6 Studien in clinicaltrials.gov: Beendet: NCT04371965 NCT04410159 Rekrutiert: NCT04364802 NCT04549376 NCT04393792 NCT04473261 NCT04533906 NCT04478019 NCT04344236 Rekrutiert noch nicht: NCT04584684 NCT04449965 NCT04341688	<u>Vorhanden:</u> https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04410159?term=iodine&cond=covid19&draw=2&rank=4
SynAirgen plc	SNG001(inhaled IFN-β)	Rekrutiert:	Vorhanden

Antragsteller	Wirkstoff (Wirkstoffgruppe/ Wirkmechanismus)	Klinische Studien bei COVID-19	Ergebnisse
		NCT04385095	Monk PD, Marsden RJ, Tear VI, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, Gabbay FL, Davies DE, Holgate ST, Ho LP, Clark T, Djukanovic R, Wilkinson TMA; Inhaled Interferon Beta COVID-19 Study Group. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2020 Nov 12. pii: S2213-2600(20)30511-7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30511-7. [Epub ahead of print] Lee JS, Shin EC. The type I interferon response in COVID-19: implications for treatment. Nat Rev Immunol. 2020 Oct;20(10):585-586. doi: 10.1038/s41577-020-00429-3.
AspiAir GmbH	D,L-Lysinacetyl-salicylat (inhaled LASAG)	Nicht verfügbar	
Granzer Consulting für TACTiC Consortium	Tamol (viral protease inhibitor)	Nicht verfügbar	
Amgen Limited	Apremilast, AMG 407 (PDE4 inhibitor)	Rekrutiert: NCT04488081 NCT02735707 Rekrutiert noch nicht: NCT04590586	Nicht verfügbar
Boehringer Ingelheim International GmbH	BI 764198 (TRPC6 inhibitor)	Rekrutiert: NCT04604184 NCT04604184	Nicht verfügbar
OncoImmune	CD24Fc (siglec agonist) Saccovid	Rekrutiert noch nicht: NCT04317040	http://www.oncoimmune.com/index.php?option=com_k2&view=item&id=1101:oncoimmune-s-saccovid-cd24fc-exhibits-superb-therapeutic-efficacy-a-potential-breakthrough-in-treating-severe-and-critical-covid-19&Itemid=316
Merck Healthcare KGaA	M5049 (TLR7/8-inhibitor)	Rekrutiert: NCT04448756	Nicht verfügbar
Merck Sharp & Dohme (Europe), Inc.	MK-4482 (antiviral), Molnupiravir	Rekrutiert: NCT04575584 NCT04575597	Nicht verfügbar

Antragsteller	Wirkstoff (Wirkstoffgruppe/ Wirkmechanismus)	Klinische Studien bei COVID-19	Ergebnisse
		NCT04405739 NCT04405570	
UNION THERAPEUTICS A/S	Niclosamide, UNI911 intranasal spray /inhalation (antiparasitic/ immunomodulator(?))	Nicht verfügbar	
Dompé	Raloxifene (selective estrogenic receptor modulator)	Nicht verfügbar	Eine Studie genehmigt (Italien): https://ec.europa.eu/germany/news/20201027-corona-forschung_de

Suchstrategie für die Studiensuche:

Suche in US-amerikanischer Studiendatenbank
clinicaltrials.gov am
18.12.2020. □

Suchbegriffe: "Coronavirus infection" und "COVID19" + "<Wirkstoffname>"

(gemäß Bezeichnung in Spalte 2 obenstehender Tabelle)

Für Suche nach Ergebnissen, auch orientierende Internetrecherche (18.12.2020).



Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL

+49 (0)228 99 307-3219

FAX

+49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL

leitung@bfarm.de

INTERNET

www.bfarm.de

Bonn, 04.01.2021

10-2020-115185

Förderung Entwicklung Arzneimittel zur Behandlung COVID-19 ^{GESCHZ}

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 15.12.20

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Mit Erlass vom 15.12.2020 wird um eine Liste der aussichtsreichen Wirkstoffe, die bisher als wirksam bei COVID-19 diskutiert wurden, mit Darstellung, ob es eine klinische Prüfung hierzu gibt und ob Ergebnisse daraus bekannt sind, gebeten. Die gewünschte Liste befindet sich im Anhang. Für weitere Information hinsichtlich Auswahl der Stoffe auf der Liste verweisen wir auf unseren Bericht vom 02.11.2020 (GeschZ. 64-2020-103710). Es gibt auch erste Daten (in vitro, 1 klinische Studie) zu SSRI, dass sie den Krankheitsverlauf abmildern könnten, das ist aber noch sehr vorläufig und würde eine große klinische Prüfung zur Bestätigung verlangen.

Aus wissenschaftlich-regulatorischer Sicht sind weiterhin in der Gesamtschau der bisher verfügbaren Daten insbesondere die Substanzen CD24Fc, LASAG, MK-4482, SGN001 und Tamol als förderwürdig zu nennen. Hier liegen plausible Informationen zu den möglichen Wirkmechanismen, interessante Daten aus in-vitro bzw. in-vivo präklinischen und/oder ersten klinischen Untersuchungen vor.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
CC: <11@bmg.bund.de>; 1 BMG <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 13.12.2021 13:06:47
Betreff: Bericht: "Gegenüberstellung MHRA-Fachinformation, BfArM-
Bewertung Lagevrio®"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 13.12.2021

GESCHZ 33.02-2021-62142

Gegenüberstellung MHRA-Fachinformation, BfArM-Bewertung Lagevrio®

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 10.12.21

Anlagen: - 2 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrem Erlass vom 10.12.2021 bitten Sie um eine Gegenüberstellung der Inhalte der MHRA-Packungsbeilage zu Lagevrio® und der Inhalte, die nach Auffassung des BfArM den Patientinnen und Patienten zur Verfügung gestellt werden sollten.

Anbei senden wir Ihnen eine ins Deutsche übersetzte UK Patienteninformation von Lagevrio® im Word-Änderungsmodus sowie eine tabellarische Gegenüberstellung der ins Deutsche übersetzten UK (MHRA) Patienteninformation (Patient Leaflet) und der deutschen Gebrauchsinformation gemäß Vorschlag des BfArM.

Die Tabelle führt nur inhaltliche Unterschiede auf. Rein sprachliche oder formale Änderungen werden in der Tabelle nicht gesondert aufgeführt.

Prof. Dr. Karl Broich

MHRA Patient Leaflet (UK)	Gebrauchsinformation (BfArM)	Kommentar BfArM
▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. ...	Dieses Arzneimittel ist noch nicht vollständig geprüft und noch nicht durch die Europäische Arzneimittel-Agentur oder die zuständige deutsche Bundesoberbehörde zugelassen. Dieses Arzneimittel unterliegt...	Schwarzes Dreieck ist nicht zutreffend. Es markiert Arzneimittel unter „additional monitoring“ der EMA. Satz eingefügt, um darauf hinzuweisen, dass es sich um eine nichtzugelassenes Arzneimittel handelt.
Lagevrio enthält den Wirkstoff Molnupiravir. Lagevrio ist ein antivirales Arzneimittel zur Behandlung von milder bis moderater COVID-19 (verursacht durch SARS-CoV-2) bei Erwachsenen, bei denen das Risiko besteht, einen schweren Krankheitsverlauf zu entwickeln.	Lagevrio enthält den Wirkstoff Molnupiravir. Es ist ein antivirales Arzneimittel, das zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff bekommen und die ein hohes Risiko haben, einen schweren Krankheitsverlauf zu entwickeln eingesetzt wird.	UK Indikation schließt Patienten mit zusätzlichen Sauerstoff ein. Die im Art. 5(3) Verfahren verabschiedete Indikation schließt diese Patienten aus.
Lagevrio kann Menschen mit COVID-19 helfen, nicht ins Krankenhaus zu müssen und sich besser zu fühlen.	Der Wirkstoff in Lagevrio verringert die Fähigkeit des SARS-CoV-2-Virus (das Virus, das COVID-19 verursacht), sich im Körper zu vermehren, was dazu beitragen kann, dass die COVID-19 Erkrankung nicht schwer verläuft.	Mehr und besser laienverständliche Information.
Lagevrio darf nicht eingenommen werden, - ...	Lagevrio darf nicht eingenommen werden, - ... - wenn Sie schwanger sind. - wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet.	Ein genotoxisches Potential von Molnupiravir kann derzeit nicht ausgeschlossen werden. Wichtige Untersuchungen liegen nicht vor. Entsprechend dieser Einschätzung werden Änderungen und Ergänzungen in den zur Verfügung gestellten anwendungsbegleitenden Texten für die Empfehlungen zur Anwendung bei Schwangeren (Kontraindikation) und Frauen im gebärfähigen Alter (Schwangerschaftstest, Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen) und Stillen gefordert.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie Molnupiravir einnehmen.	Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie Lagevrio einnehmen - Wenn bei Ihnen eine Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion vorliegt.	Änderung entsprechend Art. 5(3) Verfahren, da keine Daten zu Leber- und schweren Nierenfunktionsstörungen vorliegen. Ein Gespräch mit Arzt aufgrund Verschreibung ohnehin zwingend notwendig.
Schwangerschaft und Stillzeit Tierstudien mit Molnupiravir haben schädliche Effekte auf das ungeborene Tier gezeigt. Lagevrio wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen. Lagevrio wurde in der Schwangerschaft nicht untersucht und es ist nicht bekannt, ob Lagevrio Ihrem Baby schadet, wenn Sie schwanger sind.	Schwangerschaft und Stillzeit Lagevrio darf nicht in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, angewendet werden. Tierstudien mit Molnupiravir haben schädliche Effekte auf das ungeborene Tier gezeigt. Lagevrio wurde in der Schwangerschaft nicht untersucht und es ist nicht bekannt, ob Lagevrio Ihrem Baby schadet, wenn Sie schwanger sind.	Verschärfte Hinweise zur Schwangerschaft, Begründung s.o..
-	Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Methode zur Empfängnisverhütung. Zudem wird Ihr Arzt Sie vor Behandlungsbeginn mit Lagevrio über das Risiko für das ungeborene Baby aufklären und Sie bitten, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind. Männer sollten während der Behandlung und für 3 Monate danach kein Kind zeugen.	Verschärfte Hinweise Empfängnisverhütung, Begründung s.o..
Wenn Sie stillen oder planen, zu stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Es ist nicht empfohlen, während der Dauer der Behandlung und 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis Lagevrio zu stillen. Das liegt daran, dass nicht bekannt ist, ob Lagevrio in die	Wenn Sie stillen oder planen, zu stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Sie sollten das Stillen während der Dauer der Behandlung und 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis von Lagevrio unterbrechen. Das liegt daran, dass nicht bekannt ist, ob Lagevrio in die	Verschärfte Hinweise zum Stillen, Begründung s.o..

Muttermilch übergeht und an das Baby weitergegeben wird.	Muttermilch übergeht und an das Baby weitergegeben wird.	
Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Lagevrio auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.	Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen Lagevrio kann Schwindelgefühl hervorrufen, das Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann.	Änderung entsprechend Art. 5(3) Verfahren, da Schwindel als Nebenwirkung gelistet und zu Beeinträchtigung führen kann.
-	Erbrechen bei der Einnahme dieses Arzneimittels Wenn Sie innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Lagevrio erbrechen, nehmen Sie die gesamte Dosis noch einmal ein. Wenn Sie später als 30 Minuten nach der Einnahme von Lagevrio erbrechen, nehmen Sie keine weitere Dosis ein.	Information zu Erbrechen hinzugefügt, da Übelkeit als Nebenwirkung gelistet und von unzureichender Wirkung nach Erbrechen innerhalb von 30 Minuten auszugehen ist.
Meldung von Nebenwirkungen Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt anzeigen über die Coronavirus Yellow Card Reporting Seite auf https://coronavirus-yellowcard.mhra.gov.uk oder suchen Sie nach MHRA Yellow Card im Google Play oder Apple App Store.	Meldung von Nebenwirkungen Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen.	Aktualisierung der Meldung von Nebenwirkungen gemäß deutscher Kontaktstelle.
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.	Nicht über 30°C lagern.	Änderung entsprechend Art. 5(3) Verfahren, da die Haltbarkeit bei über 30°C als nicht gewährleistet angesehen wird.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Lagevrio 200 mg Hartkapseln Molnupiravir

Gelöscht: ®

Dieses Arzneimittel ist noch nicht vollständig geprüft und noch nicht durch die Europäische Arzneimittel-Agentur oder die zuständige deutsche Bundesoberbehörde zugelassen. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Gelöscht: ▼

Gelöscht:

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lagevrio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lagevrio beachten?
3. Wie ist Lagevrio einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lagevrio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lagevrio und wofür wird es angewendet?

Lagevrio enthält den Wirkstoff Molnupiravir. Es ist ein antivirales Arzneimittel, das zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff bekommen und die ein hohes Risiko haben, einen schweren Krankheitsverlauf zu entwickeln eingesetzt wird.

Gelöscht: Lagevrio

Gelöscht: milder bis moderater

Gelöscht: (verursacht durch SARS-CoV-2)

Gelöscht: ,

Gelöscht: bei denen das Risiko besteht,

Gelöscht: ,

Der Wirkstoff in Lagevrio verringert die Fähigkeit des SARS-CoV-2-Virus (das Virus, das COVID-19 verursacht), sich im Körper zu vermehren, was dazu beitragen kann, dass die COVID-19 Erkrankung nicht schwer verläuft.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lagevrio beachten?

Gelöscht: Lagevrio kann Menschen mit COVID-19 helfen, nicht ins Krankenhaus zu müssen und sich besser zu fühlen.

Gelöscht: ¶

Gelöscht: Molnupiravir

Lagevrio darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen dieses Arzneimittel oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind.
- wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie Lagevrio einnehmen.

Gelöscht: Molnupiravir

- Wenn bei Ihnen eine Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion vorliegt.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Die Anwendung von Lagevrio bei Personen, die jünger sind als 18 Jahre, ist noch nicht untersucht worden.

Einnahme von Lagevrio zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Lagevrio darf nicht in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, angewendet werden.

Gelöscht:

Tierstudien mit Molnupiravir haben schädliche Effekte auf das ungeborene Tier gezeigt. Lagevrio wurde in der Schwangerschaft nicht untersucht und es ist nicht bekannt, ob Lagevrio Ihrem Baby schadet, wenn Sie schwanger sind.

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, während Sie Lagevrio einnehmen und 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Methode zur Empfängnisverhütung. Zudem wird Ihr Arzt Sie vor Behandlungsbeginn mit Lagevrio über das Risiko für das ungeborene Baby aufklären und Sie bitten, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind. Männer sollten während der Behandlung und für 3 Monate danach kein Kind zeugen.

Wenn Sie stillen oder planen, zu stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen. **Sie sollten das Stillen während der Dauer der Behandlung und 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis von Lagevrio unterbrechen.** Das liegt daran, dass nicht bekannt ist, ob Lagevrio in die Muttermilch übergeht und an das Baby weitergegeben wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lagevrio kann Schwindelgefühl hervorrufen, das Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann.

Lagevrio enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis zu 4 Kapseln, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Lagevrio einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie sollten mit der Einnahme von Lagevrio innerhalb von 5 Tagen nach dem Einsetzen von COVID-19-Symptomen beginnen.

Wieviel Sie einnehmen müssen

Die empfohlene Dosis von Lagevrio beträgt vier 200 mg Kapseln (**insgesamt 800 mg**), alle 12 Stunden über 5 Tage.

Wie ist Lagevrio einzunehmen

- Schlucken Sie die Kapsel als Ganzes (**d**ie Kapseln nicht öffnen, zerbrechen oder zerdrücken).
- Dieses Arzneimittel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Lagevrio eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Lagevrio eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Lagevrio vergessen haben

- Es ist wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels vergessen oder auslassen
- Wenn Sie innerhalb von 10 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit bemerken, dass sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese sobald wie möglich ein. Nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit.
- Wenn Sie später als 10 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie nicht die verpasste Dosis. Nehmen Sie stattdessen die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, um eine verpasste Dosis auszugleichen.
- Wenn Sie nicht sicher sind, was Sie tun sollen, rufen Sie Ihren Arzt oder Apotheker an.

Erbrechen bei der Einnahme dieses Arzneimittels

Wenn Sie innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Lagevrio erbrechen, nehmen Sie die gesamte Dosis noch einmal ein.

Wenn Sie später als 30 Minuten nach der Einnahme von Lagevrio erbrechen, nehmen Sie keine weitere Dosis ein.

Brechen Sie die Einnahme von Lagevrio nicht ab

Brechen Sie die Einnahme von Lagevrio nicht ab, ohne zuvor mit Ihrem Arzt zu sprechen. Durch die zuverlässige Einnahme aller Dosen verringert sich die Wahrscheinlichkeit, dass Sie schwer an COVID-19 erkranken.

Gelöscht: Dadurch hat dieses Arzneimittel die besten Voraussetzungen zu verhindern,

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen

- Durchfall
- Übelkeit
- Schwindelgefühl
- Kopfschmerzen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen

- Erbrechen
- Ausschlag
- Quaddeln

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Lagevrio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lagevrio enthält

Der Wirkstoff ist Molnupiravir. Jede Hartkapsel enthält 200 mg Molnupiravir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Kapselinhalt: Croscarmellose Natrium (E 468), Hyprolose (E 463), Magnesiumstearat (E 470b), mikrokristalline Cellulose (E 460).

Kapselhülle: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

Druckfarbe: Kaliumhydroxid, Schellack, Titandioxid (E 171).

Wie Lagevrio aussieht und Inhalt der Packung

Die Lagevrio 200 mg Hartkapsel ist eine schwedisch orange, undurchsichtige Hartkapsel der Größe 0 (etwa 21,7 mm x 7,6 mm), auf der mit weißer Tinte das MSD Firmenlogo auf der Kappe und „82“ auf dem Korpus aufgedruckt sind.

Lagevrio 200 mg Hartkapseln sind in High-Density-Polyethylen(HDPE)-Flaschen mit Polypropylen-Verschluss mit 40 Kapseln erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Merck Sharp & Dohme (UK) Limited
120 Moorgate
London
EC2M 6UR
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, kontaktieren Sie bitte:

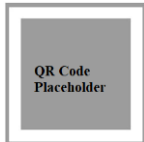
Merck Sharp & Dohme (UK) Limited
Tel: +44 (0) 208 154 8000
medicalinformationuk@msd.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im [Dezember](#) 2021.

Gelöscht: November

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Weitere Informationsquellen



www.molnupiravir.com/uk



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 13.12.2021

GESCHZ 33.02-2021-62142

Gegenüberstellung MHRA-Fachinformation, BfArM-Bewertung Lagevrio®

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 10.12.21

Anlagen: - 2 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrem Erlass vom 10.12.2021 bitten Sie um eine Gegenüberstellung der Inhalte der MHRA-Packungsbeilage zu Lagevrio® und der Inhalte, die nach Auffassung des BfArM den Patientinnen und Patienten zur Verfügung gestellt werden sollten.

Anbei senden wir Ihnen eine ins Deutsche übersetzte UK Patienteninformation von Lagevrio® im Word-Änderungsmodus sowie eine tabellarische Gegenüberstellung der ins Deutsche übersetzten UK (MHRA) Patienteninformation (Patient Leaflet) und der deutschen Gebrauchsinformation gemäß Vorschlag des BfArM.

Die Tabelle führt nur inhaltliche Unterschiede auf. Rein sprachliche oder formale Änderungen werden in der Tabelle nicht gesondert aufgeführt.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
CC: '11 BMG' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; 1 BfArM <1@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>
Gesendet am: 02.06.2020 13:10:52
Betreff: Bericht: "Generische Produktion von Remdesivir in Bangladesch"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL

+49 (0)228 99 307-3219

FAX

+49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL

leitung@bfarm.de

INTERNET

www.bfarm.de

Bonn, 02.06.2020

GESCHZ

3.01-2020-73209

Generische Produktion von Remdesivir in Bangladesch

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 26.05.20

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

In der Datenbank sind 15 Arzneimittel hinterlegt, die Beximco Pharmaceuticals Ltd. und/oder Beximco Pharmaceuticals Ltd. (BS 1) MDI and Vision Unit als sonstige Hersteller aufführen (s. Anlage). Einige Zulassungen sind aktuell noch gültig, diese sind in der Anlage schwarz markiert.

Zu Square Pharmaceuticals Limited und Beacon Pharmaceutical Limited finden sich in der Datenbank keine Datensätze.

Neben den benannten Pressemitteilungen liegen uns keine Informationen über die generische Herstellung in Bangladesch vor.

Prof. Dr. Karl Broich

ENR	ZNR	AM-Name	MAH	Wirkstoff
2195289	95289.00.00	AtorBEM 40 mg Filmdabletten	BEMA Pharma GmbH, Porschestraße 22/24, D-12107 Berlin	Atorvastatin
2195288	95288.00.00	AtorBEM 20 mg Filmdabletten	BEMA Pharma GmbH, Porschestraße 22/24, D-12107 Berlin	Atorvastatin
2195287	95287.00.00	AtorBEM 10 mg Filmdabletten	BEMA Pharma GmbH, Porschestraße 22/24, D-12107 Berlin	Atorvastatin
2188779	88779.00.00	Atorvastatin 40 mg docpharm Filmdabletten	DOCPHARM Arzneimittelvertrieb GmbH & Co., Kommanditgesellschaft auf Aktien, Greschbachstr. 7, D- 76229 Karlsruhe	Atorvastatin
2188778	88778.00.00	Atorvastatin 20 mg docpharm Filmdabletten	DOCPHARM Arzneimittelvertrieb GmbH & Co., Kommanditgesellschaft auf Aktien, Greschbachstr. 7, D- 76229 Karlsruhe	Atorvastatin
2188777	88777.00.00	Atorvastatin 10 mg docpharm Filmdabletten	DOCPHARM Arzneimittelvertrieb GmbH & Co., Kommanditgesellschaft auf Aktien, Greschbachstr. 7, D- 76229 Karlsruhe	Atorvastatin
2184610	84610.00.00	Latanoprost TRB 50 Mikrogramm/ml Augentropfen	TRB Chemedica AG, Otto-Lilienthal-Ring 26, D-85622 Feldkirchen	Latanoprost
2184608	84608.00.00	Latanoprost docpharm 50 µg/ml Augentropfen	DOCPHARM Arzneimittelvertrieb GmbH & Co., Kommanditgesellschaft auf Aktien, Greschbachstr. 7, D- 76229 Karlsruhe	Latanoprost

2184611	84611.00.00	Latanoprost + Timolol TRB 50 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen	TRB Chemedica AG, Otto-Lilienthal-Ring 26, D-85622 Feldkirchen	Latanoprost, Timolol
2184609	84609.00.00	Latanoprost Comp docpharm 50 µg/ml Augentropfen	DOCPHARM Arzneimittelvertrieb GmbH & Co., Kommanditgesellsch aft auf Aktien, Greschbachstr. 7, D- 76229 Karlsruhe	Latanoprost, Timolol
2191437		Olopatadine Beximco 1 mg/ml Augentropfen	Beximco Pharma UK Limited c/o Ahmed & Co, Ferrari House (2nd Floor Mezzanine), 102 College Road, GB- HA1 1ES HARROW, MIDDLESEX	Olopatadin
2195286	95286.00.00	PantoBEM 40 mg magensaftresistente Tabletten	BEMA Pharma GmbH, Porschestraße 22/24, D-12107 Berlin	Pantoprazol
2195285	95285.00.00	PantoBEM 20 mg magensaftresistente Tabletten	BEMA Pharma GmbH, Porschestraße 22/24, D-12107 Berlin	Pantoprazol
2188546	88546.00.00	Pantoprazol 40 mg docpharm magensaftresistente Tabletten	DOCPHARM Arzneimittelvertrieb GmbH & Co., Kommanditgesellsch aft auf Aktien, Greschbachstr. 7, D- 76229 Karlsruhe	Pantoprazol
2188545	88545.00.00	Pantoprazol 20 mg docpharm magensaftresistente Tabletten	DOCPHARM Arzneimittelvertrieb GmbH & Co., Kommanditgesellsch aft auf Aktien, Greschbachstr. 7, D- 76229 Karlsruhe	Pantoprazol

letzte Bescheidart	im Verkehr	Verkehrsfähig bis
positiv	ja	22.07.2021
positiv	ja	22.07.2021
positiv	ja	22.07.2021
loesch	nein	
loesch	nein	
loesch	nein	
pos-vlg	ja	ohne zeitliche Begrenzung
loesch	ja	30.06.2020

pos-vlg	ja	ohne zeitliche Begrenzung
loesch	ja	30.06.2020
versagt	nein	
positiv	ja	21.01.2021
positiv	ja	21.01.2021
loesch	nein	31.12.2021
loesch	nein	31.12.2021



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL

+49 (0)228 99 307-3219

FAX

+49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL

leitung@bfarm.de

INTERNET

www.bfarm.de

Bonn, 02.06.2020

GESCHZ

3.01-2020-73209

Generische Produktion von Remdesivir in Bangladesch

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 26.05.20

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

In der Datenbank sind 15 Arzneimittel hinterlegt, die Beximco Pharmaceuticals Ltd. und/oder Beximco Pharmaceuticals Ltd. (BS 1) MDI and Vision Unit als sonstige Hersteller aufführen (s. Anlage). Einige Zulassungen sind aktuell noch gültig, diese sind in der Anlage schwarz markiert.

Zu Square Pharmaceuticals Limited und Beacon Pharmaceutical Limited finden sich in der Datenbank keine Datensätze.

Neben den benannten Pressemitteilungen liegen uns keine Informationen über die generische Herstellung in Bangladesch vor.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
CC: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; 1 BfArM <1@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>
Gesendet am: 09.06.2020 08:56:44
Betreff: Bericht: "Generische Produktion von Remdesivir in Bangladesch"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 09.06.2020

GESCHZ 1-2020-74762

Generische Produktion von Remdesivir in Bangladesch

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 05.06.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]

[REDACTED]

Die Überprüfung der weiteren genannten Hersteller hat zu folgendem Ergebnis geführt:

Lediglich das Unternehmen Eskayef Pharmaceuticals Limited ist in der Arzneimitteldatenbank (Stand 05.06.2020) erfasst. Alle anderen genannten Unternehmen haben keinen Eintrag in der Adressdatenbank. Zu keinem der genannten Unternehmen gibt es einen Arzneimitteldatensatz in der Arzneimitteldatenbank mit BfArM als zuständiger Bundesoberbehörde nach § 77 AMG.

Wir können aber mitteilen, dass es im Zusammenhang mit dem Unternehmen Eskayef Pharmaceuticals Limited ein zugelassenes Tierarzneimittel gibt (ENR: 2402563; Furosivet 20 mg Tabletten für Hunde und Katzen). Hier ist das Unternehmen mit der Rolle eines sonstigen Herstellers in der Datenbank hinterlegt.

Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 09.06.2020

GESCHZ 1-2020-74762

Generische Produktion von Remdesivir in Bangladesch

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 05.06.20

Berichtersteller/in:

[REDACTED]

[REDACTED]

Die Überprüfung der weiteren genannten Hersteller hat zu folgendem Ergebnis geführt:

Lediglich das Unternehmen Eskayef Pharmaceuticals Limited ist in der Arzneimitteldatenbank (Stand 05.06.2020) erfasst. Alle anderen genannten Unternehmen haben keinen Eintrag in der Adressdatenbank. Zu keinem der genannten Unternehmen gibt es einen Arzneimitteldatensatz in der Arzneimitteldatenbank mit BfArM als zuständiger Bundesoberbehörde nach § 77 AMG.

Wir können aber mitteilen, dass es im Zusammenhang mit dem Unternehmen Eskayef Pharmaceuticals Limited ein zugelassenes Tierarzneimittel gibt (ENR: 2402563; Furosivet 20 mg Tabletten für Hunde und Katzen). Hier ist das Unternehmen mit der Rolle eines sonstigen Herstellers in der Datenbank hinterlegt.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '314@bmg.bund.de' <314@bmg.bund.de>
'31@bmg.bund.de' <31@bmg.bund.de>; '3@bmg.bund.de'
CC: <3@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
<32@bfarm.de>
Gesendet am: 11.02.2022 12:05:01
Betreff: Bericht: "Gesetzentwurf aktuell - Impfpflicht"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 11.02.2022

GESCHZ 3.01-2022-7988

Gesetzentwurf aktuell - Impfpflicht

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 314 BMG vom 11.02.22

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/

In Ihren Nachrichten vom 10. Februar und 11. Februar 2022 bitten Sie um Kommentierung des Gesetzes zur Aufklärung, Beratung und Impfung aller Volljährigen gegen SARS-CoV-2 (SARSCovImpfG) aus medizinisch-fachlicher Sicht.

Hierzu berichten wir wie folgt:

In Anlage 1 finden Sie unsere Änderungsvorschläge im Entwurf, welche wir hier kurz erläutern möchten. Zu Antiviralia liegen dem BfArM keine Daten vor, die nachweisen, dass sich nur in wenigen Fällen Patientinnen und Patienten rechtzeitig für einen Therapiebeginn in Behandlung begeben. Ein entsprechender Nachweis könnte jedoch nach Ansicht des BfArM über den Abgleich der Zahl der Neuinfektionen mit der Zahl der abgerufenen Behandlungszyklen seit Beginn der Verfügbarkeit von Therapeutika geführt werden. Die sich ergebende Differenz würde die entsprechende Aussage nach Ansicht des BfArM stützen. Der Satz wurde daher modifiziert im Entwurf belassen.

Ein weiteres Argument für eine Impfpflicht - auch bei Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel - liegt nach Ansicht des BfArM darin begründet, dass eine Impfung präventiv wirkt, wohingegen Arzneimittel immer reaktiv eingesetzt werden müssen. Die Verschreibung eines Arzneimittels gegen COVID-19 setzt einen SARS-CoV-2 Nachweis voraus. Daher würde auch die Verfügbarkeit von Arzneimitteln bei unerkannter SARS-CoV-2 Infektion nicht helfen und keinen Ersatz für eine Impfung darstellen. Ein entsprechender Formulierungsvorschlag wurde ergänzt.

Weiterhin belastet die notwendige Diagnostik für den Einsatz eines COVID-19 Arzneimittels in der Frühphase der Infektion das Gesundheitssystem, da jede Verschreibung spätestens unmittelbar nach Therapiebeginn mit einem PCR-Test abgesichert werden muss. Dies könnte insbesondere in Hinblick auf die derzeitig limitierten Ressourcen an PCR-Tests relevant sein. Dies wurde nicht weiter ausgeführt.

An einigen Stellen (S. 29 und S. 30) wurde im weiteren Verlauf des Gesetzentwurfes die untere Altersgrenze bei der Impfung von Kindern auf 5 Jahre korrigiert.

i.V. K.B.

Prof. Dr. Karl Broich

Entwurf einer Formulierungshilfe für ein

Gesetz zur Aufklärung, Beratung und Impfung aller Volljährigen gegen SARS-CoV-2 (SARSCovImpfG)

A. Problem und Ziel

Die Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) gehört zu den ansteckungsfähigsten übertragbaren Krankheiten des Menschen. Alle Bevölkerungsteile in Deutschland sind von der Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 direkt oder indirekt betroffen. Bisher wurde Deutschland von insgesamt vier Infektionswellen mit SARS-CoV-2 erfasst, eine fünfte Welle hat Anfang 2022 begonnen. Bisher wurden in allen Infektionswellen bevölkerungsbezogene Schutzmaßnahmen getroffen, die mit teilweise erheblichen Einschränkungen des öffentlichen und privaten Lebens verbunden waren.

Das epidemiologische Geschehen in Deutschland wird derzeit von der Omikron-Variante dominiert. Diese Variante zeichnet sich unter anderem durch eine kürzere Inkubationszeit und kürzere Generationszeit aus (Pearson, C.A.B., Silal, S.P., Li, M.W.Z., Dushoff, J., Bolker, B.M., Abbott, S., van Schalkwyk, C., Davies, N.G., Barnard, R.C., Edmunds, W.J., et al. (2021b). Bounding the levels of transmissibility & immune evasion of the Omicron variant in South Africa. medRxiv, 2021.2012.2019.21268038; Brandal, L.T., MacDonald, E., Veneti, L., Ravlo, T., Lange, H., Naseer, U., Feruglio, S., Bragstad, K., Hungnes, O., Odeskaug, L.E., et al. (2021). Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. Euro Surveill 26; Hwang, H., Lim, J.S., Song, S.A., Achangwa, C., Sim, W., Kim, G., and Ryu, S. (2021). Transmission dynamics of the Delta variant of SARS-CoV-2 infections in South Korea. J Infect Dis.; Kim, D., Jo, J., Lim, J.-S., and Ryu, S. (2021). Serial interval and basic reproduction number of SARS-CoV-2 Omicron variant in South Korea. medRxiv, 2021.2012.2025.21268301). Die Gefährdung durch COVID-19 für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland wird unter der Omikron-Variante, die sich deutlich schneller und effektiver verbreitet als die bisherigen Virusvarianten, als sehr hoch eingeschätzt (Die Risikobewertung des RKI ist abzurufen unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html?sessionid=A6C743EEA7913DF8217C8769F5FA25B1.inter-net091?nn=2386228). Zwar führt sie zu mildereren Krankheitsverläufen, da zumeist nur die oberen Atemwege angegriffen werden. Aufgrund der hohen Fallzahlen infolge der insgesamt stark gestiegenen Ansteckungszahlen und Inzidenzen führt jedoch auch ein geringerer Anteil schwerer Erkrankungen und Hospitalisierungen zu einer sehr großen absoluten Zahl von Krankheitsfällen. Dies gilt insbesondere für den ungeimpften Teil der Bevölkerung, die auch bei der Omikron-Variante stärker von Infektionen, schweren Erkrankungen und Hospitalisierungen betroffen sind, als der geimpfte Teil der Bevölkerung. Infolge des Auftretens neuer Varianten, die infektiöser und ggf. pathogener als die derzeit zirkulierende Omikron-Variante sein könnten, besteht weiterhin ein Risiko der Überlastung des Gesundheitssystems insbesondere im kommenden Herbst und Winter.

Zur Prävention stehen gut verträgliche, sichere und hochwirksame Impfstoffe zur Verfügung. Studien zeigen, dass Schutzimpfungen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 nicht nur die geimpfte Person wirksam vor einer Erkrankung und insbesondere vor schweren Krankheitsverläufen schützen (Individualschutz), sondern auch dazu führen, dass geimpfte Personen weniger zur Ausbreitung des Erregers beitragen, was insbesondere dem Schutz vulnerabler Personengruppen vor einer SARS-CoV-2-Infektion dienlich ist. Auf diese Weise können auch junge und gesunde Menschen durch die Impfung dazu beitragen, dass Personen, die nicht geimpft werden können, oder bei denen die Immunantwort nicht ausreichend ausfällt, vor einer Infektion effektiv geschützt werden. Ausreichend hohe Impfquoten in allen Altersgruppen minimieren zugleich die Weiterverbreitung der Krankheit in der Bevölkerung (Bevölkerungsschutz). (Die Begründungstexte der STIKO zu den COVID-19-

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: v

Gelöscht: Gesetz zur Immunisierung der Bevölkerung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2

Impfempfehlungen enthalten umfangreiche Quellen zur aktuellen Studienlage; abrufbar unter <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Impfempfehlung-Zusfassung.html;jsessionid=830E4F2842DB56B05D9816913D68DA82.internet062>).

Auch aktuell bei Dominanz der Omikron-Variante kann für vollständig geimpfte Personen aller Altersgruppen - und insbesondere für Personen mit Auffrischimpfung - weiterhin von einem sehr guten Impfschutz gegenüber einer schweren COVID-19-Erkrankung ausgegangen werden und weiterhin zeigt sich für ungeimpfte Personen aller Altersgruppen ein deutlich höheres Risiko für eine COVID-19-Erkrankung, insbesondere für eine schwere Verlaufsform.

Studien belegen, dass die Schutzwirkung eines Zwei-Dosen-Impfschemas vor schweren Krankheitsverläufen bereits unter der Delta-Variante im zeitlichen Verlauf deutlich abnimmt (nachzulesen unter https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3961378). Unter der derzeit dominanten Omikron-Variante ist die Schutzwirkung des Zwei-Dosen-Impfschemas deutlich abgeschwächt. Verschiedene Studien zeigen ebenfalls, dass nach erfolgter dritter Impfung (Auffrischimpfung) erneut eine hohe Schutzwirkung vor symptomatischer Infektion, schweren Krankheitsverläufen und Todesfällen erzielt wird. Insbesondere im Hinblick auf die Omikron-Variante ist eine Grundimmunisierung durch dreimaligen Antigenkontakt erforderlich, damit eine ausreichende starke und anhaltende Immunantwort induziert werden kann (Begründungstexte der STIKO zu den COVID-19-Impfempfehlungen abrufbar unter <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Impfempfehlung-Zusfassung.html;jsessionid=830E4F2842DB56B05D9816913D68DA82.internet062>).

Zu Beginn der Impfkampagne wurde erwartet, dass eine Impfquote von mindestens 70 Prozent der erwachsenen Bevölkerung ausreichen würde, um die Pandemie mit dem damals vorherrschenden Wildtyp bzw. der Alpha-Variante von SARS-CoV-2 einzudämmen. Mit der ab Ende Juni 2021 in Deutschland dominierenden, ansteckenderen Delta-Variante wurden deutlich höhere Impfquoten erforderlich (mindestens 85 Prozent der 12- bis 59-Jährigen bzw. 90 Prozent der über 60-Jährigen um bei künftigen Infektionswellen erneut bedrohliche Folgen der Erkrankung für die Bürgerinnen und Bürger sowie gesellschaftliche, psychosoziale und ökonomische Folgen für die Bevölkerung zu vermeiden (Epidem. Bulletin 27/2021).

Gemäß den Meldungen aller durchgeführten COVID-19-Impfungen an das RKI vom 10.02.2022 (abrufbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Impfquoten-Tab.html) haben insgesamt 76,0 Prozent der Bevölkerung mindestens eine Impfung gegen COVID-19 erhalten. 74,6 Prozent der Bevölkerung wurden bereits zweifach gegen COVID-19 geimpft. 55,0 Prozent haben eine Auffrischimpfung erhalten. In der Altersgruppe ab 18 Jahren sind 84,6 Prozent der Menschen vollständig geimpft, 64,3 Prozent haben eine Auffrischimpfung erhalten. 13,4 Prozent der Menschen in dieser Altersgruppe (ca. 10 Mio. Personen) sind ungeimpft. Dabei geht das RKI im digitalen Impfquotenmonitoring von einer leichten statistischen Untererfassung in Höhe von maximal 5 Prozent aus.

Die derzeit bestehende Impfquote reicht auf Basis der bisherigen Erfahrungen nicht aus um den erwarteten, sehr schnellen und starken Anstieg der Erkrankungszahlen und die damit bestehende Gefahr einer Überlastung des Gesundheitssystems und ggf. weiterer Versorgungsbereiche in den kommenden Herbst- und Wintermonaten einzudämmen. Einerseits kommt es in den Herbst- und Wintermonaten erfahrungsgemäß stets zu einem starken Anstieg an Atemwegserkrankungen (und nach den Erfahrungen der Winter 2020/2021 und 2021/2022 insbesondere von COVID-19) und andererseits ist nicht prognostizierbar, welche Virusvariante im Herbst/Winter 2022/2023 vorherrschend sein wird, so dass ein perspektivisch unkalkulierbares Risiko besteht, dessen Realisierung geeignet ist, nachteilige Auswirkungen auf die gesamte Bevölkerung hervorzurufen.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Kommentiert [HJ - B1]: Hauptbuchner „Quelle?“

Überarbeitung“

Zwar wurde mit dem Gesetz zur Stärkung der Impfprävention gegen COVID-19 und zur Änderung weiterer Vorschriften im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie vom 10. Dezember 2021 (BGBl. I, Nr. 83, S. 5162) zum Schutz von Personen, die aufgrund ihres Gesundheitszustandes und/oder Alters ein erhöhtes Risiko für einen schweren oder tödlichen Verlauf einer Erkrankung mit COVID-19 haben (vulnerable Personen), in § 20a des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) eine einrichtungsbezogene Impfpflicht eingeführt.

Es ist jedoch absehbar, dass allein mit einer einrichtungsbezogenen Impfpflicht – die primär dem Schutz vulnerabler Personen in den Einrichtungen dient – die nötige Steigerung der Impfquote in der Gesamtbevölkerung, die für die Eindämmung des Coronavirus SARS-CoV-2 insgesamt und zur Vermeidung einer möglichen Überlastung des Gesundheitssystems durch eine hohe Krankheitslast in der adulten Bevölkerung notwendig ist, nicht erreicht werden kann. Denn von der einrichtungsbezogenen Impfpflicht wird nur ein geringer Teil der Bevölkerung erfasst. Die damit verbundene Steigerung der Impfquote fällt im Vergleich mit der mit einer allgemeinen Impfpflicht verbundenen Steigerung der Impfquote eher gering aus. Die notwendige Steigerung der Impfquote in der Gesamtbevölkerung würde im Ergebnis auch bei einer Impfpflicht, die allein die vulnerablen Personen betreffen würde, nicht erreicht werden.

In der EU sind inzwischen verschiedene Arzneimittel zur Therapie einer COVID-19-Erkrankung zugelassen. Die in Deutschland zur Verfügung stehenden Arzneimittel, insbesondere monoklonale Antikörperpräparate, die nach der S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 in der frühen Krankheitsphase bis maximal 7 Tage nach Symptombeginn spezifisch zur Reduktion der Viruslast eingesetzt werden können, sind gegenüber den verschiedenen SARS-CoV-2-Varianten unterschiedlich wirksam (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGL_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-10_1.pdf; Seite 37). Abhängig von dem Wirkstoff (monoklonaler Antikörper), der in dem Arzneimittel enthalten ist, reicht die Wirksamkeit gegen die Delta- und Omikron-Variante von „gut“ bis „eingeschränkt“ wirksam. Monoklonale Antikörper zur Präexpositionsprophylaxe für stark immunbeeinträchtigte Personen, die trotz konsequenter dreifacher Immunisierung unzureichend serologisch ansprechen, werden voraussichtlich in Kürze zugelassen. Dies werden jedoch anfänglich nur in sehr begrenzt verfügbar sein. In-vitro-Untersuchungen weisen darauf hin, dass die in Deutschland verfügbaren Virustatika zur Reduktion des Risikos eines schweren Verlaufs einer COVID-19 Erkrankung gegen alle bisher für Deutschland bedeutsamen SARS-CoV-2-Varianten wirksam sind. Die verfügbaren antiviralen Arzneimittel sind jedoch gemäß Anwendungsgebiet auf Patienten mit einem erhöhtem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 beschränkt sowie in ihrer Anwendung aufgrund des Nebenwirkungsprofils, der Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und ihrer limitierten Verfügbarkeit eingeschränkt. Arzneimittel können zudem im Gegensatz zu Impfungen nur reaktiv nach erfolgter SARS-CoV-2 Diagnose angewendet werden und können daher im Gegensatz zu einer präventiven Impfung bei einer unerkannten oder zu spät erkannten SARS-CoV-2 Infektion nicht vor einem schweren Verlauf schützen. Die bisherige Erfahrung seit der Verfügbarkeit von Therapieansätzen zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung zeigt, dass sich nur in wenigen Fällen Patientinnen und Patienten rechtzeitig für einen Therapiebeginn in Behandlung begeben. Die verfügbaren Therapieansätze sind damit nicht zur breiten Anwendung geeignet und machen eine Impfung mit sicheren und hochwirksamen Impfstoffen keinesfalls überflüssig.

In der Vergangenheit wurden bereits zahlreiche Maßnahmen zur Eindämmung der Corona-Pandemie ergriffen, die sich auf nahezu alle Lebensbereiche ausgewirkt haben. Spezifische Maßnahmen zur Steigerung der Impfquote, wie z. B. gezielte Aufklärung, förderten zwar die Impfbereitschaft in der Bevölkerung, konnten jedoch letztendlich nicht die für die Eindämmung des Virus erforderliche Wirkung erzielen. Als nächste zur Verfügung stehende Mittel bleiben die Stärkung der Grundimmunität der Bevölkerung über eine erweiterte Kommunikationsstrategie, individuellere und zielgerichtete Ansprache der Bevölkerung, sowie

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Kommentiert [HA2]: Achtung, Anpassung

Kommentiert [LN3]: BfArM: Zu Antiviralia liegen dem BfArM keine Daten vor. Möglich wäre die Zahl der Infizierten seit Verfügbarkeit von Therapien mit der Zahl der abgerufenen Behandlungszyklen zu vergleichen. Hier sollte sich ein gewaltiges Delta ergeben, welches aussagt, dass die Therapie in fast allen Fällen nicht rechtzeitig erfolgt ist.

Kommentiert [HA4]: Achtung, Anpassung

Gelöscht: Überdies zeigt die Erfahrung, dass sich nur in wenigen Fällen Patientinnen und Patienten rechtzeitig für einen Therapiebeginn in Behandlung begeben

Gelöscht: Überdies zeigt die Erfahrung.

Gelöscht: Beide

Gelöscht: zur Behandlung einer COVID-19-Erkrankung

Gelöscht: jedoch

Kommentiert [LN6]: BfArM: Anpassung

Formatiert: Schriftfarbe: Automatisch

die Ausweitung von Impfangeboten und die mittelfristige Einführung einer allgemeinen Impfpflicht für alle Personen ab 18 Jahren, die im Bundesgebiet ihren Wohnsitz oder gewöhnlichen Aufenthalt haben.

Durch die Einführung einer allgemeinen Impfpflicht für die Schutzimpfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 werden eine Überlastung des Gesundheitssystems verhindert und mögliche gesundheitliche Folgen einer Erkrankung deutlich reduziert. Damit werden auch Versorgungsengpässe vermieden, in denen im Hinblick auf alle entsprechend behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten über die Zuteilung limitierter Ressourcen, insbesondere von Intensivpflegeplätzen, entschieden werden müsste. Gleichzeitig kann durch hohe Durchimpfungsraten in der Bevölkerung und eine starke und anhaltende Immunantwort gegen zirkulierende SARS-CoV-2 Varianten das Risiko der Entstehung von Virusvarianten mit neuen Schadenspotentialen vermindert werden. Eine hohe Durchimpfung trägt zudem dazu bei, dass auf anderweitige Schutzmaßnahmen und die damit verbundenen Eingriffe in Grundrechte wie in das Recht auf Bildung, die freie Berufsausübung, die freie Ausübung von Kunst und Kultur, die Versammlungsfreiheit, die Freiheit der Religionsausübung, die allgemeine Handlungsfreiheit u.a. künftig möglichst verzichtet werden kann.

Ziel ist es, durch eine Steigerung der Impfquote die Ausbreitung des Coronavirus-SARS-CoV-2 einzudämmen und die Gesundheit der Bürgerinnen und Bürger vor den Folgen der Erkrankung zu schützen. Die Funktionsfähigkeit des Gesundheitssystems und anderer kritischer Infrastrukturen muss aufrechterhalten und zu jeder Zeit eine bedarfsgerechte Gesundheitsversorgung aller Patientinnen und Patienten sichergestellt sein. Einer erneuten und mit hoher Wahrscheinlichkeit anstehenden Infektionswelle im bevorstehenden Herbst und Winter, die zur Eindämmung des Krankheitsgeschehens weitergehende Eingriffe in Grundrechte durch anderweitige Schutzmaßnahmen mit weiteren, individuell und gesellschaftlich schwerwiegenden belastenden Folgen erforderlich machen würde, kann so vorgebeugt werden. Die mit entsprechenden anderweitigen Schutzmaßnahmen verbundenen und gesellschaftlichen, psychosozialen und ökonomischen Konsequenzen für die Menschen in Deutschland können minimiert und im besten Fall vermieden werden.

Die Forschung zum Coronavirus wird bisher oft durch das Fehlen einer geeigneten Datengrundlage gehemmt. Daher können nicht immer die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen bei der Pandemiebekämpfung berücksichtigt werden.

B. Lösung

Zum Schutz der öffentlichen Gesundheit und vulnerabler Gruppen und einer Wiedererlangung der Planbarkeit des öffentlichen und privaten Lebens werden Maßnahmen ergriffen um die Grundimmunität in der Bevölkerung nachhaltig zu steigern.

Hierzu wird in einem ersten Schritt die Impfkampagne ein weiteres Mal erweitert. Dazu werden insbesondere erstmals alle erwachsenen Personen persönlich kontaktiert und von ihren Krankenkassen über Beratungs- und Impfmöglichkeiten informiert. Darauf aufbauend wird in einem zweiten Schritt eine allgemeine Impfpflicht für Personen über 18 Jahre eingeführt. Die Kampagne wie auch die allgemeine Impfpflicht werden dabei so ausgestaltet, dass sichergestellt ist, dass alle Mitglieder der Gesellschaft erreicht werden

Dies bedeutet, dass Personen, die ihren Wohnsitz oder gewöhnlichen Aufenthalt in der Bundesrepublik Deutschland haben und das 18. Lebensjahr vollendet haben, verpflichtet sind, ab dem 1. Oktober 2022 über einen Impf- oder Genesenennachweis zu verfügen und diesen auf Anforderung der zuständigen Behörde vorzulegen. Unabhängig davon sind Personen, die das 18. Lebensjahr vollendet haben, verpflichtet, ab dem 1. Oktober diesen Nachweis auf Anforderung ihrer Krankenkasse oder ihres Versicherers, bei dem sie privat krankenversichert sind, oder ihres Trägers der Heilfürsorge, vorzulegen.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Kommentiert [HA7]: Achtung Anpassung

Kommentiert [W,C-B8]: Ergänzung zur Begründung wie gewünscht.

Ausgenommen werden Personen, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet haben, oder die permanent oder vorübergehend nicht mit einem der zugelassenen und verfügbaren Impfstoffe gegen COVID-19 immunisiert werden können. Schwangere im ersten Trimenon sind ebenfalls ausgenommen. Abhängig vom Stand der medizinisch Wissenschaft ist eine Schutzimpfung gegen SARS-CoV-2 unter bestimmten Umständen sorgsam nach ärztlichem Ermessen zu empfehlen.

Die Regelung wird vierteljährlich evaluiert und ist bis zum 31. Dezember 2023 befristet, um die mit der Impfpflicht in Zusammenhang stehenden Belastungen zu begrenzen.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Kommentiert [HA9]: NEU eingefügt

C. Alternativen

Um eine Steigerung von Impfquoten zu erreichen, wurden von Bund und Ländern niedrigschwellige Impfangebote geschaffen. Diese wurden durch eine breitangelegte Aufklärungs- und Informationskampagne in Form von Plakat-, Radio-, Fernseh-, Internet- und Social Media-Werbung zur Corona-Schutzimpfung begleitet, die sich durch verschiedene Phasen auszeichnete und die sich an der Verfügbarkeit von Impfstoffen und tagesaktuellen Informationsbedürfnissen der Teilzielgruppen ausrichtete. Zudem wurde versucht, eine Steigerung der Impfquoten durch Veröffentlichungen einschlägiger Publikationen zu erreichen (siehe Brewer, N. T., Chapman, G. B., Rothman, A. J., Leask, J., & Kempe, A. (2017). Increasing vaccination: putting psychological science into action. Psychological Science in the Public Interest, 18(3), Betsch C, Böhm R, Chapman GB. Using Behavioral Insights to Increase Vaccination Policy Effectiveness. Policy Insights from the Behavioral and Brain Sciences. 2015;2(1)). In den letzten Monaten zeigte sich, dass bislang noch ungeimpfte Personen durch die Impfkampagne nicht mehr ausreichend erreicht und mobilisiert werden können. Zwar haben sehr viele Menschen eine Auffrischung in Anspruch genommen, die Zahl der täglichen Erst- und Zweit-Impfungen blieb jedoch auf einem geringen Niveau (10.000 bis 40.000 pro Tag, Digitales Impfquoten-Monitoring). Zudem zeigen Umfragedaten, dass die Impfbereitschaft bei bisher Ungeimpften sehr gering ist. Daten der COSMO-Studie geben den Anteil derer, die sich nach derzeitigem Stand auf keinen Fall impfen lassen wollen, mit zuletzt 63 Prozent an.

Die einrichtungsbezogene Impfpflicht stellt keine geeignete Alternative dar, da sie nur einen geringen Teil (ca. 5,67 Mio. Personen) der Bevölkerung betrifft und die damit verbundene Steigerung der Impfquote im Vergleich zur Einführung einer allgemeinen Impfpflicht eher gering ausfällt. Dies gilt im Ergebnis auch bei einer altersbezogenen Impfpflicht, die allein einen Teil der vulnerablen Personen treffen würde.

Ebenso stellen sog. Riegelungsimpfungen, die für bestimmte Erkrankungen in Ausbruchssettings durchgeführt werden, keine Alternative dar. Voraussetzung für deren Wirksamkeit ist, dass innerhalb kurzer Zeit durch Impfung möglichst vieler Kontaktpersonen sowohl der Ausbruch, die Weiterverbreitung als auch die individuelle Erkrankung unterbunden werden kann. Beides wäre angesichts des Impfschemas (2 Dosen im Abstand von mind. 21 Tagen) und der Wirkweise der Impfstoffe (nur bedingt Verminderung der Transmission, insbesondere unter Omikron) für SARS-CoV-2 nicht oder nur mit Einschränkungen erfüllt. Im Ergebnis kämen solche Impfungen zu spät. Auch eine konditionierte Impfpflicht, die erst beim Auftreten neuer Belastungssituationen im Gesundheitswesen oder neuer Virusvarianten in Kraft gesetzt würde, kann aufgrund der erforderlichen Dauer für die gebotene dreifache Impfung (vier Monate) und der hohen Zahl ungeimpfter Menschen nicht rechtzeitig wirken.

Gelöscht: (siehe Brewer et al, Betsch et al.)

Kommentiert [HA11]: Diese Ergänzung bitte auch im Begründungsteil

Alternativ zur Abwicklung der Kontrolle des Impfstatus durch die Krankenkassen verbunden mit anlasslosen und anlassbezogenen Kontrollen, wurden die Möglichkeiten der Umsetzung durch umfassende Meldeverpflichtung der Bürger an zuständige Stellen, die die Daten der Bürger über die Melderegister erhalten, sowie die Umsetzung durch die Arbeitgeber in Betracht gezogen.

Die Umsetzung durch die Arbeitgeber wurde nicht weiterverfolgt, da die Durchsetzung über die Arbeitgeber nur eine Teilmenge der Bevölkerung (30 Mio. abhängig Beschäftigte) und nicht alle Altersgruppen gleichmäßig erfassen würde.

Zwar könnten die zur Kontrolle einer allgemeinen Impfpflicht gegen COVID 19 erforderlichen Grunddaten impfnachweispflichtiger Personen (Name, Vorname, Anschrift, Geburtsdatum) grundsätzlich von den Meldebehörden an andere zuständige Stellen übermittelt werden. Neben den dafür erforderlichen Rechtsgrundlagen müsste allerdings auch eine entsprechende Infrastruktur sowohl für den Empfang als auch für die weitere Verarbeitung dieser Daten bei den dann zuständigen Stellen vorhanden sein oder geschaffen werden. Ein Rückgriff auf bereits vorhandene Strukturen und Stellen, die mit dem Umgang mit den besonders sensiblen Gesundheitsdaten bereits vertraut sind, scheint insoweit nicht nur unter zeitlichen Gesichtspunkten vorzugswürdig. Zudem müsste auch bei der dann für die Impfdaten zuständigen Stelle darauf geachtet werden, dass es nicht zu einer unzulässigen Profilbildung kommt.

D. Haushaltsausgaben ohne Erfüllungsaufwand

Infektionsschutzgesetz

Der Gesetzentwurf bezweckt eine Steigerung der Impfquote im Personenkreis der Menschen über 18 Jahre. Durch den Gesetzentwurf werden unmittelbar keine zusätzlichen Kosten geschaffen für Schutzimpfungen, die über die nach der Coronavirus-Impfverordnung für die Schutzimpfungen entstehenden Kosten hinausgehen.

Dem Bund entstehen Ausgaben in derzeit nicht quantifizierbarer Höhe durch die Erstattung der Kosten der Krankenkassen sowie Unternehmen der privaten Krankenversicherung für die Information aller Versicherten und die Prüfung des Immunitätsnachweises gegen COVID-19 nach § 20a IfSG. Die Höhe der Ausgaben ist von der konkreten Umsetzung des Erhebungsverfahrens in der Rechtsverordnung abhängig.

Bezüglich der Regelungen zur einrichtungsbezogenen Impfpflicht entstehen keine Kosten, die über die bisherige Gesetzesfassung hinausgehenden Kosten hinausgehen.

[wird noch ergänzt]

E. Erfüllungsaufwand

E.1 Erfüllungsaufwand für Bürgerinnen und Bürger

Durch die Verpflichtung, den zuständigen Stellen auf Anforderung Nachweise im Sinne des § 20a Absätze 3 und 4 IfSG vorzulegen, entsteht für die Bürgerinnen und Bürger ein geringfügiger, nicht näher quantifizierbarer zeitlicher und gegebenenfalls geringfügiger finanzieller Aufwand. Um den Erfüllungsaufwand gering zu halten, werden digitale Lösungen und

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Kommentiert [TID12]: Te an WA: Das ist doch jetzt Stand, oder?

Gelöscht: /

Kommentiert [TID13]: Te an Wa: Das betrifft leider auch die einrichtungsbezogene Impfpflicht, soll das trotzdem drin bleiben?

Kommentiert [WA-RB14]: Sehe ich auch so, guter Hinweis

Kommentiert [TID15]: -Wie zuvor.

Gelöscht: da die Durchsetzung der Impfpflicht öffentlich-rechtliche Aufgabe des Staates ist und nicht auf Private übertragen werden kann und Konflikte zwischen Arbeitgeber - Beschäftigte auslösen können. Dadurch können massive Störungen des Betriebsfriedens entstehen.

Gelöscht: Arbeitgeber und Gewerkschaften lehnen dies ab. Die

Kommentiert [HJ - B16]: Änderung Andreas Hauptenbuchner

Gelöscht: , zudem besteht – anders als bei der einrichtungsbezogenen Impfpflicht – auch kein hinreichend spezifischer Sachzusammenhang zwischen Arbeitsstätte und Immunisierung

Gelöscht: Eine auch nur vorübergehende Speicherung von Impfdaten im Melderegister - zusätzlich zu den zu den bereits jetzt sehr umfangreichen und mehrere Lebensbereiche umfassenden Datensätzen -, ist schon mit Blick auf die besondere Sensibilität von Gesundheitsdaten zu vermeiden, um sich nicht dem Vorwurf einer unzulässigen Profilbildung auszusetzen.

Gelöscht: ¶

Kommentiert [TID21]: Te an Wa: Bitte gegenchecken, damit kein Konflikt mit Ullmann.

Kommentiert [WA-RB22]: @Andre: ich war noch nicht am Ullmann Entwurf, du müsstest hier einen Blick darauf haben.

Kommentiert [HA23]: Zusatz

Kommentiert [GK-B24]: Die Änderungen auf dieser Seite müssen entsprechend in der Allgemeinen Begründung nachvollzogen werden.

Kommentiert [Nd25]: Hochgezogen von E 1 – Gehört zu Haushaltsausgaben des Bundes

Gelöscht: Durch die Anforderung und Prüfung der Impfnachweise und der Ausnahmetatbestände er...

Gelöscht: . ¶

Kommentiert [HJ - B27]: Änderung Andreas Hauptenbuchner

einfach handhabbare Übermittlungswege geprüft. Eine konkrete Berechnung ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich.

Gleiches gilt für die Verpflichtung der Bürgerinnen und Bürger, den nach § 20c IfSG zuständigen Stellen auf Anforderung Nachweise im Sinne des § 20a Absatz 3 IfSG vorzulegen.

[wird noch ergänzt]

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

E.2 Erfüllungsaufwand für die Wirtschaft

Den Unternehmen der privaten Krankenversicherung entsteht in Abhängigkeit von der im Verordnungswege erst noch zu regelnden Ausgestaltung des Verfahrens durch die Verpflichtung zur Anforderung und Überprüfung der Nachweise über den Impf- bzw. Genesenstatus für ca. 7,1 Millionen volljährige Vollversicherte sowie zur Informationsübermittlung an die Stellen nach § 20c IfSG ein Erfüllungsaufwand in nicht bezifferbarer Höhe. Der den privaten Krankenversicherungsunternehmen entstehende Aufwand wird aus Bundesmitteln erstattet.

[wird noch ergänzt]

Davon Bürokratiekosten aus Informationspflichten

[wird noch ergänzt]

E.3 Erfüllungsaufwand der Verwaltung

a) Bund

[wird noch ergänzt]

Im Bereich der Bundespolizei entsteht Erfüllungsaufwand durch die Anforderung und Prüfung der vorzulegenden Nachweise von den Heilfürsorgeberechtigten der Bundespolizei sowie durch die Benachrichtigung der zuständigen Behörden in Höhe von rund 400.000 Euro.

b) Länder und Kommunen

Durch die gesetzliche Vorgabe, sich Immunitätsnachweise vorzeigen zu lassen bzw. Bußgeldverfahren durchzuführen, ergibt sich für die nach Landesrecht zu bestimmenden zuständigen Behörden ein nicht näher quantifizierbarer Erfüllungsaufwand.

Durch die Anforderung und Prüfung der Impfnachweise und der Ausnahmetatbestände entsteht für die Länder im Rahmen der anlassbezogenen/anlasslosen Kontrollen Erfüllungsaufwand in nicht quantifizierbarer Höhe.

Bezüglich der Regelungen zur einrichtungsbezogenen Impfpflicht entsteht kein über die bisherige Gesetzesfassung hinausgehender Erfüllungsaufwand.

[wird noch ergänzt]

c) Sozialversicherung

Den Krankenkassen entsteht in Abhängigkeit von der im Verordnungswege erst noch zu regelnden Ausgestaltung des Verfahrens zur Anforderung und Überprüfung der Nachweise über den Impf- bzw. Genesenstatus für rund 62 Mio. volljährige gesetzlich Krankenversi-

cherte sowie zur Informationsübermittlung an die Stellen nach § 20c IfSG Erfüllungsaufwand in nicht bezifferbarer Höhe. Der den gesetzlichen Krankenkassen entstehende Erfüllungsaufwand wird aus Bundesmitteln erstattet.

d) Postbeamtenkrankenkasse

Der Postbeamtenkrankenkasse entsteht in Abhängigkeit von der im Verordnungswege erst noch zu regelnden Ausgestaltung des Verfahrens zur Anforderung und Überprüfung der Nachweise über den Impf- bzw. Genesenenstatus für ihre Versicherten und die mitversicherten Angehörigen sowie zur Informationsübermittlung an die Stellen nach § 20c Erfüllungsaufwand in derzeit nicht bezifferbarer Höhe. Der der Postbeamtenkrankenkasse entstehende Erfüllungsaufwand wird aus Bundesmitteln erstattet.

F. Weitere Kosten

Aus den Maßnahmen des Gesetzes ergeben sich keine Auswirkungen auf das Preisniveau und auch keine nennenswerten Auswirkungen auf Einzelpreise.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Entwurf einer Formulierungshilfe für ein Gesetz zur Immunisierung der Bevölkerung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2

[ggf. Kurzbezeichnung]

Vom ...

Der Bundestag hat mit Zustimmung des Bundesrates das folgende Gesetz beschlossen:

Artikel 1

Änderung des Infektionsschutzgesetzes

Das Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 10. Dezember 2021 (BGBl. I S. 5162) geändert worden ist, wird wie folgt geändert:

1. Die Inhaltsübersicht wird wie folgt geändert:
 - a) Die Angaben zu den §§ 20a und 20b werden durch die folgenden Angaben zu den §§ 20a bis 20e ersetzt:

„§ 20a Immunitätsnachweis gegen COVID-19 für Erwachsene, Verordnungsermächtigung

§ 20b Immunitätsnachweis gegen COVID-19 in bestimmten Einrichtungen und Unternehmen

§ 20c Weiteres Verfahren; Verordnungsermächtigung

§ 20d Durchführung von Schutzimpfungen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2

§ 20e Befristung, Ermächtigung des Bundestages“.
 - b) Die Angabe zu § 22 wird durch die folgenden Angaben zu den §§ 22 und 22a ersetzt:

„§ 22 Impf-, Genesenen- und Testdokumentation

§ 22a Impf-, Genesenen- und Testnachweise bei COVID-19; COVID-19-Zertifikate; Verordnungsermächtigung“.
 - c) Nach der Angabe zu § 54b wird folgende Angabe zu § 54c eingefügt:

„§ 54c Zwangsmittel“.
2. Nach § 20 wird folgender § 20a eingefügt:

„§ 20a

Immunitätsnachweis gegen COVID-19 für Erwachsene, Verordnungsermächtigung

(1) Personen, die seit mindestens sechs Monaten ihren gewöhnlichen Aufenthalt in der Bundesrepublik Deutschland haben und das 18. Lebensjahr vollendet haben,

sind verpflichtet, ab dem 1. Oktober 2022 über einen Impf- oder Genesenennachweis nach § 22a Absatz 1 oder Absatz 2 zu verfügen. Hierüber sowie über Beratungs- und Impfangebote werden sie von den Stellen nach Absatz 4 Satz 1 spätestens zum 15. Mai 2022 informiert. Den gewöhnlichen Aufenthalt im Sinne des Satzes 1 hat eine Person in der Bundesrepublik Deutschland, wenn sie sich in der Bundesrepublik Deutschland unter Umständen aufhält, die erkennen lassen, dass sie in der Bundesrepublik Deutschland nicht nur vorübergehend verweilt oder zu verweilen beabsichtigt; ein gewöhnlicher Aufenthalt im Sinne des Satzes 1 liegt stets und von Beginn an vor, wenn ein zeitlich zusammenhängender Aufenthalt von mehr als sechs Monaten in der Bundesrepublik Deutschland vorliegt oder geplant ist.

(2) Absatz 1 gilt nicht für,

1. Personen, die auf Grund einer medizinischen Kontraindikation nicht gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 geimpft werden können und
2. Schwangere im ersten Schwangerschaftsdrittel.

Satz 1 gilt auch für bis sechs Monate nach Wegfall der dort genannten Tatbestände.

(3) Die zuständige Behörde kann ab dem 1. Oktober 2022 zur Überprüfung, ob die Verpflichtung nach Absatz 1 Satz 1 erfüllt wird, von jeder Person verlangen, dass ihr ein amtlicher Lichtbildausweis sowie folgender Nachweis vorgelegt wird:

1. ein Impf- oder Genesenennachweis nach § 22a Absatz 1 und 2, oder
2. ein ärztliches Zeugnis darüber, dass sie sich im ersten Schwangerschaftsdrittel befinden, auf Grund einer medizinischen Kontraindikation nicht gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 geimpft werden können oder bei ihnen in den letzten sechs Monaten ein solcher Tatbestand vorlag.

Behauptet eine Person bei einer Überprüfung nach Satz 1, nicht unter die Verpflichtung des Absatzes 1 Satz 1 zu fallen, weil sie das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hat, hat sie auf Anforderung der zuständigen Behörde einen amtlichen Lichtbildausweis zur Überprüfung ihres Alters vorzulegen. Behauptet eine Person bei einer Überprüfung nach Satz 1, nicht unter die Verpflichtung des Absatzes 1 Satz 1 zu fallen, weil sie nicht seit mindestens sechs Monaten ihren gewöhnlichen Aufenthalt in der Bundesrepublik Deutschland hat, hat sie auf Anforderung der zuständigen Behörde einen amtlichen Lichtbildausweis vorzulegen. In diesem Fall ist die zuständige Behörde zudem berechtigt, zu verlangen, dass diese Person glaubhaft macht, nicht seit mindestens sechs Monaten ihren gewöhnlichen Aufenthalt in der Bundesrepublik Deutschland zu haben.

(4) Unabhängig von Kontrollen nach Absatz 3 sind Personen nach Absatz 1 Satz 1 ab dem 1. Oktober 2022 verpflichtet, einen Nachweis nach Absatz 3 Satz 1 Nummer 1 oder 2 gegenüber folgenden Stellen auf deren Anforderung hin vorzulegen:

1. der Krankenkasse, bei der sie gesetzlich krankenversichert sind oder die nach § 264 Absatz 1 oder 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch die Krankenbehandlung für sie übernommen hat,
2. dem Versicherer, bei dem sie privat krankenversichert sind,
3. dem Träger der Krankenversorgung der Bundesbahnbeamten oder der Postbeamtenkrankenkasse für ihre Mitglieder und mitversicherten Angehörigen, soweit sie von diesem Leistungen der Krankenversorgung erhalten, oder
4. dem Träger der Heilfürsorge, soweit sie von diesem Leistungen der Heilfürsorge erhalten und soweit sie keiner Duldungspflicht nach § 17a Absatz 2 Satz 1 Nummer

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Kommentiert [HA28]: Neu; Vorschlag für Begründung wurde verfasst.

Es war Wunsch der Abgeordneten, diesen Passus prominent hier zu Beginn einzufügen.

Achtung: Möglicherweise sind noch Verweise anzupassen dadurch.

Gelöscht: oder der Solidargemeinschaft nach § 176 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch, bei der sie Mitglied sind,

Gelöscht: oder der Bundespostbeamten

1 des Soldatengesetzes in Bezug auf eine Schutzimpfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 unterliegen.

Soweit ein nach Satz 1 vorgelegter Nachweis nach Absatz 3 Satz 1 nach dem 1. Oktober 2022 seine Gültigkeit auf Grund Zeitablaufs verliert, sind die betroffenen Personen verpflichtet, der Stelle nach Satz 1 einen neuen Nachweis nach Absatz 3 Satz 1 Nummer 1 oder 2 innerhalb eines Monats nach Ablauf der Gültigkeit des bisherigen Nachweises vorzulegen. Privat krankenversicherte Versicherungsnehmer sind verpflichtet, ihrem Versicherer auf Anforderung die Anschriften des gewöhnlichen Aufenthaltsortes mitversicherter Personen mitzuteilen, von denen kein Nachweis nach Absatz 3 Satz 1 Nummer 1 oder Nummer 2 vorgelegt wurde.

(5) Wenn eine nach den Absätzen 3 und 4 verpflichtete Person bezüglich dieser Verpflichtungen unter rechtlicher Betreuung steht, hat derjenige deren Betreuer für die Einhaltung der diese Person nach den Absätzen 3 bis 4 treffenden Verpflichtungen zu sorgen, soweit die Erfüllung dieser Verpflichtungen zu seinem Aufgabenkreis gehört.

(6) Die Stellen nach Absatz 4 Satz 1 werden verpflichtet, die Einhaltung der Verpflichtungen nach Absatz 4 für alle Personen nach Absatz 4 Satz 1 zu prüfen. Hierzu haben die Stellen nach Absatz 4 Satz 1 personenbezogen die erforderlichen Nachweise nach Absatz 3 Satz 1 anzufordern, zu erheben, zu speichern und zumindest stichprobenhaft auf Echtheit und inhaltliche Richtigkeit zu prüfen. Die Stellen nach Absatz 4 Satz 1 dürfen personenbezogene Daten nach den Absätzen 3 und 4 nur für Zwecke nach Satz 1 bis 3 im hierfür erforderlichen Umfang verarbeiten. Die Daten nach Satz 4 dürfen von den Stellen nach Absatz 4 Satz 1 Nummer 1, 2 und 3 mit Daten des Versichertenverzeichnisses nach § 288 SGB V oder entsprechenden Datenbeständen bei den privaten Versicherungsunternehmen abgeglichen werden; eine Zusammenführung mit anderen Daten ist unzulässig. Die Daten nach Satz 4 dürfen nicht zu anderen als den in Satz 1 genannten Zwecken verarbeitet werden und sind zu löschen, sobald sie für Zwecke nach Satz 1 nicht mehr benötigt werden, spätestens jedoch am 31. Dezember 2023. Die den Stellen nach Absatz 4 Satz 1 nach Absatz 4, 6 und 7 entstehenden Kosten werden aus Bundesmitteln erstattet.

(7) Die für die Anforderung nach Absatz 3 Satz 1 zuständige Behörde und die Stellen nach Absatz 4 Satz 1 benachrichtigen die für das weitere Verfahren nach § 54 zuständige Behörde, in deren Bezirk die betroffene Person ihren Wohnsitz oder gewöhnlichen Aufenthaltsort begründet hat, und übermittelt an diese personenbezogene Angaben nach § 2 Nummer 16, wenn

1. ein Nachweis nach Absatz 3 Satz 1 Nummer 1 oder 2 entgegen der Verpflichtung nach Absatz 3 Satz 1 nicht gegenüber der nach Absatz 3 zuständigen Behörde auf deren Anforderung vorgelegt wird,
2. ein Nachweis nach Absatz 3 Satz 1 Nummer 1 oder 2 entgegen der Verpflichtung nach Absatz 4 Satz 1 oder 2 nicht gegenüber der zuständigen Stelle vorgelegt wird,
3. Zweifel an der Echtheit oder inhaltlichen Richtigkeit eines vorgelegten Nachweises bestehen, oder
4. eine Glaubhaftmachung nach Absatz 3 Satz 2 oder 3 entgegen der Verpflichtung nach Absatz 3 Satz 2 oder 3 nicht gegenüber der nach Absatz 3 zuständigen Behörde auf deren Anforderung erfolgt.

(8) Das Bundesministerium für Gesundheit wird ermächtigt, nach Anhörung des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen und des Verbands der Privaten Krankenversicherung durch Rechtsverordnung ohne Zustimmung des Bundesrates das Nähere zu regeln zu:

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Die Stellen nach Absatz 4 Satz 1 informieren die betroffenen Personen im Rahmen der Anforderung nach Absatz 4 Satz 1 über Informations-, Beratungs- und Impfangebote sowie deren Verpflichtung nach Satz 1 spätestens zum 15. Juni Mai 2022.

Gelöscht: und

1. Vorgaben hinsichtlich des Vorlageverfahrens nach Absatz 4 Satz 1 und 2 und hinsichtlich des Benachrichtigungsverfahrens nach Absatz 6,
2. Vorgaben bezüglich der Anforderung nach Absatz 4 Satz 1,
3. der Errichtung und Ausgestaltung eines Portals zur Unterstützung der in Absatz 4 Satz 1 benannten Stellen bei ihren Aufgaben nach Absatz 6 und 7,
4. der Festsetzung technischer Verfahren und Systeme zur Unterstützung beim Verfahren nach Absatz 4, insbesondere zur Vorlage und Überprüfung der Nachweise nach Absatz 3 Satz 1 Nummer 1 oder 2, sowie der Bereitstellung dieser Systeme durch die Absatz 4 Satz 1 benannten Stellen sowie durch den Bund,
5. der Ermittlung der nach Absatz 4, 6 und 7 entstehenden Kosten,
6. der Art und dem Umfang der Erstattung nach Absatz 6 Satz 7,
7. dem Verfahren der Erstattung aus Bundesmitteln nach Absatz 6 Satz 7.
8. Vorgaben hinsichtlich des Verfahrens nach Absatz 10, insbesondere zu den konkret zu übermittelnden Daten und zum Zeitpunkt der Datenübermittlung,
9. der Verarbeitung personenbezogener Daten durch die in Absatz 4 Satz 1 benannten Stellen für die Erfüllung ihrer Aufgaben nach Absatz 6 Satz 1 bis 5 und Absatz 7, nach Absatz 10 sowie im Verfahren einzubeziehender Bundeseinrichtungen, insbesondere des Robert Koch-Instituts bei der Anbindung bestehender technischer Systeme sowie des Portals nach Nummer 3,
10. der Möglichkeit der Miteinbeziehung von Validierungsdiensten im Rahmen der in Absatz 6 enthaltenen Aufgaben der in nach Absatz 4 Satz 1 benannten Stellen und
11. der Möglichkeit der Einbeziehung von Auftragsverarbeitern im Rahmen der in Absatz 6 und 7 vorgesehenen Datenverarbeitung.

(9) Abweichend von Absatz 6 dürfen Stellen nach Absatz 4 Satz 1 Nummer 1 und 2 die von ihren Versicherten erhobenen Daten nach Absatz 4 auch zur persönlichen Ansprache ihrer Versicherten bezüglich eines direkten Impfangebots nutzen. Sie dürfen diese Daten auch zum Zweck der Übermittlung in die elektronische Patientenakte abweichend von § 341 Absatz 1 Satz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch nach § 350 Absatz 1a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch verarbeiten, wenn sie den Versicherten zuvor über die Übermittlung seiner Daten in die elektronische Patientenakte informiert haben und der Versicherte nicht widersprochen hat. Für die Information des Versicherten und die Widerspruchsmöglichkeit ist das Verfahren der Anforderung nach Absatz 4 Satz 1 zu nutzen. Bis zum 1. November 2022 haben die Stellen nach Absatz 4 Satz 1 Nummer 1 und 2 sicherzustellen, dass die Daten der elektronischen Zertifikate nach § 341 Absatz 2 Nummer 5 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch als Teil der elektronischen Patientenakte zur Verfügung gestellt werden können. Die Stellen nach Absatz 4 Satz 1 Nummer 1 und 2 müssen Versicherten, die noch nicht über eine elektronische Patientenakte verfügen, im Rahmen der Anforderung nach Absatz 4 Satz 1 aktiv eine elektronische Patientenakte in einem benutzerfreundlichen Verfahren anbieten. Sofern ein Versicherter die Einrichtung einer elektronischen Patientenakte wünscht, dürfen die von dem Versicherten erhobenen Daten nach Absatz 4 bis zur Bereitstellung der elektronischen Patientenakte und Übermittlung der Daten in diese durch die Stellen nach Absatz 4 Satz 1 Nummer 1 und 2 gespeichert werden.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: insbesondere durch Information und die Vermittlung der nachweisverpflichteten Personen nach Absatz 1,

Gelöscht: 5

Kommentiert [AS33]: Abt. 5:

Eine Widerspruchsmöglichkeit (Opt-Out) im Hinblick auf die Befüllung der ePA ist aus Sicht des BMG aus europä- und verfassungsrechtlichen Gründen dringend angezeigt:
Nach Artikel 9 der EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) gelten Gesundheitsdaten als besondere Kategorie von Daten, für die der Grundsatz gilt, dass deren Verarbeitung untersagt ist und Ausnahmen von diesem Grundsatz nur unter besonderen Bedingungen zulässig sind. Art. 9 Abs. 2 der DSGVO statuiert insoweit hohe Hürden für die Möglichkeit, gesundheitsbezogene Daten ohne Einwilligung des Versicherten zu verarbeiten. Sofern keine Einwilligung des Betroffenen, in diesem Fall des Versicherten vorliegt, sind die Voraussetzungen für eine Verarbeitung sehr eng umgrenzt. Regelungen, die diesen Anforderungen nicht genügen können zur Europarechtswidrigkeit bzw. zur Verfassungswidrigkeit der Vorschrift führen. Ob die erforderlichen Voraussetzungen der DSGVO für die verpflichtende Befüllung der ePA gegeben sind, ist hier äußerst zweifelhaft und bedarf jedenfalls einer tiefgehenden rechtlichen Prüfung und umfangreicher Anpassungen im SGB V, die das BMG in Umsetzung des KOA-Vertrages intensiv prüfen muss.
Die Umsetzung einer ePA-Befüllung, gegen die der Versicherte nicht widersprechen kann, wird auch aus verfassungsrechtlichen Gründen nicht befürwortet, da dies einen nicht zu rechtfertigenden Eingriff in das verfassungsrechtlich geschützte Recht auf informationelle Selbstbestimmung (Art. 2 Abs. 1 i.V.m. Art. 1 Abs. 1 GG) der Versicherten bedeuten würde. Das Recht auf informationelle Selbstbestimmung garantiert dem Versicherten, selbst zu bestimmen, was mit seinen personenbezogenen Daten passiert und wer sie auf welche Weise verarbeiten darf.

Formatiert: Revision Juristischer Absatz, Einzug:
Links: 0.3", Keine Aufzählungen oder Nummerierungen, Tabstopps: Nicht an 0.59"

Gelöscht: <#>Abweichend von Absatz 6 dürfen Stellen nach Absatz 4 Satz 1 Nummer 1 und 2 die von ihren Versicherten erhobenen Daten nach Absatz 4 auch zur persönlichen Ansprache ihrer Versicherten bezüglich eines direkten Impfangebots nutzen. Sie dürfen diese Daten auch zum Zweck der Übermittlung in die elektronische Patientenakte abweichend von § 341 Absatz 1 Satz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch nach § 350 Absatz 1a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch verarbeiten ...

(10) Abweichend von Absatz 6 übermitteln die Stellen nach Absatz 4 Satz 1 Nummer 1 Daten, die durch die Erfüllung der Nachweispflicht erhoben werden, an das Forschungsdatenzentrum nach § 303d SGB V. Die Regelungen des Datentransparenzverfahrens nach §§ 303a ff. ist hierbei entsprechend anzuwenden.“

3. Der bisherige § 20a wird § 20b und wird wie folgt geändert:

a) Die Überschrift wird wie folgt gefasst:

„§ 20b

Immunitätsnachweis gegen COVID-19 in bestimmten Einrichtungen und Unternehmen“.

b) In Absatz 1 werden die Wörter „entweder geimpfte oder genesene Personen im Sinne des § 2 Nummer 2 oder Nummer 4 der COVID-19-Schutzmaßnahmen-Ausnahmenverordnung in der jeweils geltenden Fassung sein“ durch die Wörter „über einen Impf- oder Genesenennachweis nach § 22a Absatz 1 oder Absatz 2 verfügen“.

c) Absatz 2 Satz 1 wird wie folgt geändert:

aa) In Nummer 1 werden die Wörter „im Sinne des § 2 Nummer 3 der COVID-19-Schutzmaßnahmen-Ausnahmenverordnung in der jeweils geltenden Fassung“ durch die Wörter „nach § 22a Absatz 1“ ersetzt.

bb) In Nummer 2 werden die Wörter „im Sinne des § 2 Nummer 5 der COVID-19-Schutzmaßnahmen-Ausnahmenverordnung in der jeweils geltenden Fassung oder“ durch die Wörter „nach § 22a Absatz 2,“ ersetzt.

cc) Nach der Nummer 2 wird folgende Nummer 3 eingefügt:

„3. ein ärztliches Zeugnis darüber, dass sie sich im ersten Schwangerschaftsdrittel befinden oder“.

dd) Die bisherige Nummer 3 wird Nummer 4.

d) Absatz 5 wird aufgehoben.

e) Absatz 6 wird Absatz 5.

f) Absatz 7 wird aufgehoben.

4. Nach dem neuen § 20b wird folgender § 20c eingefügt:

„§ 20c

Weiteres Verfahren; Verordnungsermächtigung

(1) Jede Person, die ihren gewöhnlichen Aufenthalt im Bezirk der vom Land für das weitere Verfahren nach § 20a Absatz 7 Satz 1 bestimmten zuständigen Behörde hat, ist verpflichtet, auf deren Anforderung einen Nachweis nach § 20a Absatz 3 Satz 1 vorzulegen oder eine Glaubhaftmachung nach § 20a Absatz 3 Satz 2 zu erbringen. § 20a Absatz 5 gilt entsprechend.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: <#> Abweichend von Absatz 6 dürfen Stellen nach Absatz 4 Satz 1 Nummer 1 und 2 die von ihren Versicherten erhobenen Daten nach Absatz 4 mit Einwilligung des Versicherten auch zum Zweck der Übermittlung in die elektronische Patientenakte nach § 350 Absatz 1a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch verarbeiten. Bis zum 1. November 2022 haben die Stellen nach Absatz 4 Satz 1 Nummer 1 und 2 sicherzustellen, dass die Daten der elektronischen Zertifikate nach § 341 Absatz 2 Nummer 5 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch als Teil der elektronischen Patientenakte auf Wunsch und mit Einwilligung der Versicherten zur Verfügung gestellt werden können. Die Stellen nach Absatz 4 Satz 1 Nummer 1 und 2 müssen Versicherten, die noch nicht über eine elektronische Patientenakte verfügen, aktiv eine elektronische Patientenakte in einem benutzerfreundlichen Verfahren anbieten.¶

(2) Die in § 20b Absatz 1 Satz 1 genannten Personen haben dem Gesundheitsamt oder der Stelle nach § 20b Absatz 2 Satz 3, in dessen oder deren Bezirk sich die jeweilige Einrichtung oder das jeweilige Unternehmen befindet, auf Anforderung einen Nachweis nach § 20b Absatz 2 Satz 1 vorzulegen.

(3) Bestehen Zweifel an der Echtheit oder inhaltlichen Richtigkeit eines vorgelegten Nachweises, so kann

1. die für das weitere Verfahren nach § 20a Absatz 6 Satz 1 bestimmte zuständige Behörde, in deren Bezirk die betroffene Person ihren gewöhnlichen Aufenthaltsort hat, oder
2. das Gesundheitsamt oder die Stelle nach § 20b Absatz 2 Satz 3, in dessen oder deren Bezirk sich die jeweilige Einrichtung oder das jeweilige Unternehmen befindet,

eine ärztliche Untersuchung der betroffenen Person dazu anordnen, ob die betroffene Person auf Grund einer medizinischen Kontraindikation nicht gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 geimpft werden kann. Widerspruch und Anfechtungsklage gegen eine nach Satz 1 erlassene Anordnung haben keine aufschiebende Wirkung. § 20a Absatz 5 gilt entsprechend.

(4) Das Gesundheitsamt oder die Stelle nach § 20b Absatz 2 Satz 3, in deren Bezirk sich die jeweilige Einrichtung oder das jeweilige Unternehmen befindet, kann einer Person, die trotz der Anforderung nach Absatz 2 keinen Nachweis nach § 20b Absatz 2 Satz 1 innerhalb einer angemessenen Frist vorlegt oder der Anordnung einer ärztlichen Untersuchung nach Absatz 3 Satz 1 Nummer 2 nicht Folge leistet, untersagen, dass sie die dem Betrieb einer in § 20b Absatz 1 Satz 1 genannten Einrichtung oder eines in § 20b Absatz 1 Satz 1 genannten Unternehmens dienenden Räume betritt oder in einer solchen Einrichtung oder einem solchen Unternehmen tätig wird. Widerspruch und Anfechtungsklage eine Satz 1 erlassene Anordnung haben keine aufschiebende Wirkung.

(5) Das Gesundheitsamt oder die Stelle nach § 20b Absatz 2 Satz 3, in dessen oder deren Bezirk sich die jeweilige Einrichtung oder das jeweilige Unternehmen nach § 20b Absatz 1 Satz 1 befindet, übermittelt ab dem 1. Oktober 2022 der für das weitere Verfahren nach § 20a Absatz 7 Satz 1 bestimmten zuständigen Behörde, in deren Bezirk die betroffene Person ihren gewöhnlichen Aufenthaltsort die für das weitere Verfahren erforderlichen personenbezogenen Angaben nach § 2 Nummer 16. Bußgeldverfahren und Verwaltungszwangungsverfahren sind ab dem 1. Oktober 2022 ausschließlich durch die für das nach § 20a Absatz 7 Satz 1 bestimmte zuständige Behörde, in deren Bezirk die betroffene Person ihren gewöhnlichen Aufenthaltsort hat, durchzuführen.

(6) Bevor Maßnahmen nach Absatz 4 ergriffen, ein Bußgeldverfahren oder ein Verwaltungszwangungsverfahren eingeleitet werden, ist die betroffene Person auf die Möglichkeit einer Impfberatung und einer kostenlosen Schutzimpfung hinzuweisen und ist ihr Gelegenheit zu geben, einen Nachweis innerhalb einer angemessenen Frist vorzulegen. Sobald ein Nachweis nach § 20a Absatz 3 Satz 1 oder nach § 20b Absatz 2 Satz 1 vorgelegt wird, ist die Maßnahme nach Absatz 4 aufzuheben oder Verwaltungszwangungsverfahren mit sofortiger Wirkung einzustellen.

(7) Das Bundesministerium für Gesundheit wird ermächtigt, ohne Zustimmung des Bundesrates Vorgaben hinsichtlich des Übermittlungsverfahrens sowie für die Verarbeitung personenbezogener Daten nach den Absätzen 1 und 2 festzulegen.“

5. Der bisherige § 20b wird § 20d.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

6. Nach § 20d wird folgender § 20e eingefügt:

„§ 20e

Befristung, Ermächtigung des Bundestages zur Verlängerung, Evaluierung

- (1) Die §§ 20a bis § 20d gelten bis zum Ablauf des 31. Dezember 2023.
- (2) Der Deutsche Bundestag kann durch im Bundesgesetzblatt bekanntzumachenden Beschluss die Geltung der §§ 20a bis § 20d aufheben oder die Frist nach Satz 1 um jeweils bis zu ein Jahr verlängern.
- (3) Die Bundesregierung evaluiert die Regelungen §§ 20a bis 20d bis zur Aufhebung ihrer Geltung quartalsweise und berichtet an den Deutschen Bundestag.“

7. § 22 wird wie folgt geändert:

- a) Die Überschrift wird wie folgt gefasst:

„§ 22

Impf-, Genesenen- und Testdokumentation“.

- b) Die Absätze 5 bis 7 werden aufgehoben.

8. Nach § 22 wird folgender § 22a eingefügt:

„§ 22a

Impf-, Genesenen- und Testnachweis bei COVID-19; COVID-19-Zertifikate; Verordnungsermächtigung

(1) Ein Impfnachweis ist ein Nachweis hinsichtlich des Vorliegens eines vollständigen Impfschutzes gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 in deutscher, englischer, französischer, italienischer oder spanischer Sprache in verkörperter oder digitaler Form. Ein vollständiger Impfschutz gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 liegt vor, wenn

1. die zugrundeliegenden Einzelimpfungen mit einem von der Europäischen Union zugelassenen Impfstoff oder mit verschiedenen von der Europäischen Union zugelassenen oder äquivalenter oder mit einer Verordnung nach Absatz 4 bestimmten Impfstoffen erfolgt sind,
2. insgesamt drei Einzelimpfungen erfolgt sind und
3. die letzte Einzelimpfung mindestens drei Monate nach der zweiten Einzelimpfung erfolgt ist.

Abweichend von Satz 2 Nummer 2 liegt ein vollständiger Impfschutz auch bei zwei Einzelimpfungen vor, wenn

1. die betroffene Person einen bei ihr durchgeführten spezifischen positiven Antikörpertest in deutscher, englischer, französischer, italienischer oder spanischer Sprache in verkörperter oder digitaler Form nachweisen kann und dieser Antikörpertest

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

zu einer Zeit erfolgt ist, zu der die betroffene Person noch keine Einzelimpfung gegen COVID-19 erhalten hatte,

3. die betroffene Person mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infiziert gewesen ist, sie diese Infektion mit einem Testnachweis über einen direkten Erregernachweis nachweisen kann, und die dem Testnachweis zugrundeliegende Testung

- a) auf einer Labordiagnostik mittels Nukleinsäurenachweis (PCR, PoC-PCR oder weitere Methoden der Nukleinsäureamplifikationstechnik) beruht sowie

- b) zu einer Zeit erfolgt ist, zu der die betroffene Person noch nicht die zweite Impfdosis gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 erhalten hat, oder

4. die betroffene Person sich nach Erhalt der zweiten Impfdosis mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 infiziert hat, sie diese Infektion mit einem Testnachweis über einen direkten Erregernachweis nachweisen kann und die dem Testnachweis zugrundeliegende Testung

- a) auf einer Labordiagnostik mittels Nukleinsäurenachweis (PCR, PoC-PCR oder weitere Methoden der Nukleinsäureamplifikationstechnik) beruht sowie

- b) seit dem Tag der Durchführung der dem Testnachweis zugrundeliegenden Testung 28 Tage vergangen sind.

Abweichend von Satz 2 Nummer 2 liegt ein vollständiger Impfschutz bis zum 30. September 2022 auch bei zwei Einzelimpfungen vor. Abweichend von Satz 3 liegt in den dort genannten Fällen ein vollständiger Impfschutz bis zum 30. September 2022 auch bei einer Einzelimpfung vor.

(2) Ein Genesenennachweis ist ein Nachweis hinsichtlich des Vorliegens eines durch vorherige Infektion erworbenen Immunschutzes gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 in deutscher, englischer, französischer, italienischer oder spanischer Sprache in verkörperter oder digitaler Form, wenn

1. die vorherige Infektion durch einen direkten Erregernachweis nachgewiesen wurde und
2. die Testung zum Nachweis der vorherigen Infektion mindestens 28 Tage und höchstens 90 Tage zurückliegt.

(3) Ein Testnachweis ist ein Nachweis hinsichtlich des Nichtvorliegens einer Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 in deutscher, englischer, französischer, italienischer oder spanischer Sprache in verkörperter oder digitaler Form, wenn die zugrundeliegende Testung durch In-vitro-Diagnostika erfolgt ist, die für den direkten Erregernachweis des Coronavirus SARS-CoV-2 bestimmt sind und die auf Grund ihrer CE-Kennzeichnung oder auf Grund einer gemäß § 11 Absatz 1 des Medizinproduktegesetzes erteilten Sonderzulassung verkehrsfähig sind, die zugrunde liegende Testung maximal 24 Stunden zurückliegt und

1. vor Ort unter Aufsicht desjenigen stattfindet, der der jeweiligen Schutzmaßnahme unterworfen ist,
2. im Rahmen einer betrieblichen Testung im Sinne des Arbeitsschutzes durch Personal, das die dafür erforderliche Ausbildung oder Kenntnis und Erfahrung besitzt, erfolgt oder
3. von einem Leistungserbringer nach § 6 Absatz 1 der Coronavirus-Testverordnung vorgenommen oder vor Ort überwacht wurde.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Kommentiert [HA40]: Nummerierung hier jetzt falsch

Formatiert: Nicht Hervorheben

Gelöscht: keine

Formatiert: Nicht Hervorheben

Kommentiert [HA41]: Anmerkung: Diese Nummer bezeichnet Schema Infektion + 2 Impfungen ODER Impfung + Infektion + Impfung

Gelöscht: Impfung

Formatiert: Nicht Hervorheben

Formatiert: Nicht Hervorheben

Kommentiert [HA42]: Achtung, weitere Anpassung

Gelöscht: einer

Gelöscht: Einzelimpfung

Kommentiert [HA43]: Diese Nummer bezeichnet Schema 2 Impfungen und Genesung wird als Booster gezählt

(4) Die Bundesregierung wird ermächtigt, durch Rechtsverordnung ohne Zustimmung des Bundesrates von den Absätzen 1 bis 3 abweichende Anforderungen an einen Impf-, einen Genesenen- und einen Testnachweis zu regeln, sofern diese abweichenden Anforderungen für die jeweils betroffenen Personen vorteilhaft sind. In der Rechtsverordnung darf die Bundesregierung

1. hinsichtlich des Impfnachweises abweichend von Absatz 1 regeln:

- a) die Intervallzeiten,
 - aa) die nach jeder Einzelimpfung für einen vollständigen Impfschutz abgewartet werden müssen und
 - bb) die höchstens zwischen den Einzelimpfungen liegen dürfen.
- b) ...

2. hinsichtlich des Genesenennachweises abweichend von Absatz 2 regeln:

- a) die Art des Nachweises, mit der die vorherige Infektion nachgewiesen worden sein muss,
- b) die Zeit, die nach der Testung zum Nachweis der vorherigen Infektion vergangen sein muss,
- c) die Zeit, die die Testung zum Nachweis der vorherigen Infektion höchstens zurückliegen darf,
- d) [die Anforderungen an den Nachweis zur Aufhebung der aufgrund der vorherigen Infektion erfolgten Absonderung],

3. hinsichtlich des Testnachweises abweichend von Absatz 3 regeln:

- a)

In der Rechtsverordnung sind angemessene Übergangsfristen für die Anwendung der von den Absätzen 1 bis 3 abweichenden Anforderungen an einen Impf-, einen Genesenen- oder einen Testnachweis vorzusehen. Vor dem Erlass der Rechtsverordnung sind das Robert Koch-Institut und das Paul-Ehrlich-Institut anzuhören.

(5) Zusätzlich zu der Impfdokumentation ist auf Wunsch der geimpften Person die Durchführung einer Schutzimpfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 in einem digitalen Zertifikat (COVID-19-Impfzertifikat) durch folgende Personen zu bescheinigen:

- 1. durch die zur Durchführung der Schutzimpfung berechnigte Person oder
- 2. nachträglich von jedem Arzt oder Apotheker.

Die Verpflichtung nach Satz 1 Nummer 2 besteht nur, wenn dem Arzt oder Apotheker eine Impfdokumentation über eine Schutzimpfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 vorgelegt wird und er sich zum Nachtrag unter Verwendung geeigneter Maßnahmen zur Vermeidung der Ausstellung eines unrichtigen COVID-19-Impfzertifikats, insbesondere, um die Identität der geimpften Person und die Authentizität der Impfdokumentation nachzuprüfen, bereit erklärt hat. Zur Erstellung des COVID-19-Impfzertifikats übermittelt die zur Bescheinigung der Schutzimpfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 verpflichtete Person die in § 22 Absatz 2 Satz 1 und § 22 Absatz 4 genannten personenbezogenen Daten an das Robert Koch-Institut, das das COVID-19-Impfzertifikat

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Die

Gelöscht: mit

Gelöscht: Bundestages und mit ohne Zustimmung des

Kommentiert [AS44]: BMJ Zulieferung unvollständig

Kommentiert [AS45]: BMJ Zulieferung unvollständig

technisch generiert. Das Robert Koch-Institut ist befugt, die zur Erstellung und Bescheinigung des COVID-19-Impfzertifikats erforderlichen personenbezogenen Daten zu verarbeiten.

(6) Die Durchführung oder Überwachung einer Testung in Bezug auf einen positiven Erregernachweis des Coronavirus SARS-CoV-2 ist auf Wunsch der betroffenen Person in einem digitalen Zertifikat (COVID-19-Genesenenzertifikat) zu bescheinigen:

1. durch die zur Durchführung oder Überwachung der Testung berechnigte Person oder
2. nachträglich von jedem Arzt oder Apotheker.

Die Verpflichtung nach Satz 1 Nummer 2 besteht nur, wenn dem Arzt oder Apotheker eine Testdokumentation in Bezug auf einen positiven Erregernachweis des Coronavirus SARS-CoV-2 vorgelegt wird und er sich zum Nachtrag unter Verwendung geeigneter Maßnahmen zur Vermeidung der Ausstellung eines unrichtigen COVID-19-Genesenenzertifikats, insbesondere, um die Identität der getesteten Person und die Authentizität der Testdokumentation nachzuprüfen, bereit erklärt hat. Zur Erstellung des COVID-19-Genesenenzertifikats übermittelt die zur Bescheinigung der Testung in Bezug auf einen positiven Erregernachweis des Coronavirus SARS-CoV-2 verpflichtete Person folgende Daten an das Robert Koch-Institut, das das COVID-19-Genesenenzertifikat technisch generiert:

1. den Namen der getesteten Person, ihr Geburtsdatum,
2. das Datum der Testung und
3. Angaben zur Testung, einschließlich der Art der Testung, und zum Aussteller.

Absatz 5 Satz 4 gilt entsprechend.

(7) Die Durchführung oder Überwachung einer Testung in Bezug auf einen negativen Erregernachweis des Coronavirus SARS-CoV-2 ist auf Wunsch der getesteten Person durch die zur Durchführung oder Überwachung der Testung berechnigte Person in einem digitalen Zertifikat (COVID-19-Testzertifikat) zu bescheinigen. Zur Erstellung des COVID-19-Testzertifikats übermittelt die zur Bescheinigung verpflichtete Person folgende Daten an das Robert Koch-Institut, das das COVID-19-Testzertifikat technisch generiert:

1. den Namen der getesteten Person, ihr Geburtsdatum,
2. das Datum der Testung und
3. Angaben zur Testung, einschließlich der Art der Testung, und zum Aussteller.

Absatz 5 Satz 4 gilt entsprechend.“

9. § 28b Absatz 1 wird wie folgt geändert:

- a) In Satz 1 werden die Wörter „§ 2 Nummer 3, Nummer 5 oder Nummer 7 der COVID-19-Schutzmaßnahmen-Ausnahmenverordnung in der jeweils geltenden Fassung“ durch die Wörter „§ 22a Absatz 1, Absatz 2 oder Absatz 3“ ersetzt.
- b) In Satz 2 werden die Wörter „§ 2 Nummer 7 der COVID-19-Schutzmaßnahmen-Ausnahmenverordnung in der jeweils geltenden Fassung“ durch die Wörter „§ 22a Absatz 3“ ersetzt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht:

Kommentiert [AS46]: § 28b: BMJ Zulieferung unvollständig

10. Nach § 54b wird folgender § 54c eingefügt:

„§ 54c

Zwangsmittel

Zur Durchsetzung einer Anforderung nach § 20a Absatz 3 oder § 20c Absatz 1 und 2 ist ausschließlich das Zwangsmittel des Zwangsgeldes zulässig. Die Anordnung von Ersatzzwangshaft oder Erzwingungshaft im Falle der Uneinbringlichkeit des Zwangsgeldes ist ausgeschlossen.“

11. § 73 Absatz 1a wird wie folgt geändert:

- a) In den Nummern 7e und 7g wird jeweils die Angabe „§ 20a“ durch die Angabe „§ 20b“ ersetzt.
- b) In Nummer 7f wird die Angabe „§ 20a Absatz 2“ durch die Angabe „§ 20b Absatz 2“ ersetzt und werden die Wörter „§ 20a Absatz 5 Satz 3“ durch die Wörter „§ 20c Absatz 4 Satz 1“ ersetzt.
- c) Nummer 7h wird wie folgt gefasst:

„7h. entgegen § 20c Absatz 1 Satz 1 oder Absatz 2 einen dort genannten Nachweis nicht, nicht richtig, nicht vollständig oder nicht rechtzeitig vorlegt oder eine dort genannte Glaubhaftmachung nicht, nicht richtig, nicht vollständig oder nicht rechtzeitig erbringt.“

12. Nach § 73 wird folgender § 73a eingefügt:

„§ 73a

Anwendung des Gesetzes über Ordnungswidrigkeiten

In den Fällen des § 73 Absatz 1a Nummer 7h ist

1. § 47 Absatz 1 Satz 2 und Absatz 2 Satz 1 des Gesetzes über Ordnungswidrigkeiten mit der Maßgabe anzuwenden, dass bei Vorliegen der Voraussetzungen des § 20c Absatz 6 Satz 2 das Verfahren einzustellen ist,
2. § 96 des Gesetzes über Ordnungswidrigkeiten nicht anzuwenden,
3. eine Anordnung der Erzwingungshaft nach § 802g ZPO zur Abgabe einer Vermögensauskunft ausgeschlossen.

Abweichend von § 47 Absatz 2 Satz 1 des Gesetzes über Ordnungswidrigkeiten ist die Zustimmung der Staatsanwaltschaft in den Fällen des Satzes 1 Nummer 1 nicht erforderlich.“

13. In § 75a Absatz 1 Nummer 2 wird die Angabe „§ 22“ durch die Angabe „§ 22a“ ersetzt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Z

Gelöscht:

Kommentiert [AS47]: Revisionsmodus fehlt

Artikel 2

Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch

Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 14 des Gesetzes vom 10. Dezember 2021 (BGBl. I S. 5162) geändert worden ist, wird wie folgt geändert:

1. n § 284 Absatz 3 Satz 1 werden nach dem Wort „Sozialgesetzbuchs“ die Wörter „oder nach § 20a des Infektionsschutzgesetzes“ eingefügt.

2. In § 303b Absatz 1 wird folgende Ziffer 3a ergänzt

„3a. Angaben zur Erfüllung der COVID-19-Nachweispflicht nach § 20a Infektions-schutzgesetz.“

3. § 341 Absatz 2 Nummer 5 wird wie folgt gefasst:

„5. Daten der Impfdokumentation nach § 22 Absatz 2 des Infektionsschutzgesetzes (elektronische Impfdokumentation) sowie Daten des COVID-19-Impfzertifikats und des COVID-19-Genesenzertifikats nach § 22a Absatz 5 und 6 des Infektions-schutzgesetzes (elektronische Zertifikate),“

4. § 342 Absatz 2 Nummer 2 Buchstabe a wird wie folgt neu gefasst:

„a) die Daten nach § 341 Absatz 2 Nummer 2 bis 5, mit Ausnahme der Daten der elektronischen Zertifikate, die spätestens ab dem 1. November 2022 zur Verfügung gestellt werden müssen, 7, 8 und 11 zur Verfügung gestellt werden können;“

5. Nach § 350 Absatz 1 wird folgender Absatz 1a eingefügt:

„(1a) Versicherte haben ab dem 1. November 2022 einen Anspruch darauf, dass die Krankenkasse Daten des Versicherten nach § 341 Absatz 2 Nummer 5 des COVID-19-Impfzertifikats und des COVID-19-Genesenzertifikats nach § 22 Absatz 5 und 6 des Infektionsschutzgesetzes, die diese über § 20a Absatz 4 des Infektionsschutzgesetzes erlangt hat, über den Anbieter der elektronischen Patientenakte in die elektronische Patientenakte nach § 341 übermittelt und dort speichert.“

Artikel 3

Änderung des Gesetzes zur Stärkung der Impfprävention gegen COVID-19 und zur Änderung weiterer Vorschriften im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie

Die Artikel 2 und 23 Absatz 4 des Gesetzes zur Stärkung der Impfprävention gegen COVID-19 und zur Änderung weiterer Vorschriften im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie vom 10. Dezember 2021 (BGBl. I S.5162) werden aufgehoben.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Revision Juristischer Absatz (manuell)

Kommentiert [SNK-5B48]: Folgeänderung zu §20a Absatz 10, damit Daten im Datentransparenzverfahren nach den §§ 303a ff. des Fünften Buches Sozialgesetzbuch analog zu den übrigen Krankenkassendaten in pseudonymisierter Form übermittelt und verarbeitet werden können.

Gelöscht: ¶

Artikel 4

Maßnahmen nach diesem Gesetz

Die Anordnung von Haft zur Durchsetzung von Maßnahmen nach diesem Gesetz ist ausgeschlossen.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Kommentiert [AS49]: zu streichen

Kommentiert [HA50]: Soll bleiben

Artikel 5

Einschränkung von Grundrechten

Durch Artikel 1 Nummer 2 bis 4 wird das Grundrecht der körperlichen Unversehrtheit (Artikel 2 Absatz 2 Satz 1 des Grundgesetzes) eingeschränkt.

Artikel 6

Änderung der COVID-19-Schutzmaßnahmen-Ausnahmenverordnung

§ 2 der COVID-19-Schutzmaßnahmen-Ausnahmenverordnung vom 8. Mai 2021 (BANZ AT 08.05.2021 V1), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 14. Januar 2022 (BANZ AT 14.01.2022 V1) geändert worden ist, wird wie folgt geändert:

1. In Nummer 2 werden nach dem Wort „**Impfnachweises**“ die Wörter „**im Sinne von § 22a Absatz 1 des Infektionsschutzgesetzes**“ eingefügt.
2. Nummer 3 wird aufgehoben.
3. In Nummer 4 werden nach dem Wort „**Genesenennachweis**“ die Wörter „**im Sinne von § 22a Absatz 2 des Infektionsschutzgesetzes**“ eingefügt.
4. Nummer 5 wird aufgehoben.
5. In Nummer 6 Buchstabe a werden nach dem Wort „**Testnachweis**“ die Wörter „**im Sinne von § 22a Absatz 3 des Infektionsschutzgesetzes**“ eingefügt.
6. Nummer 7 wird aufgehoben.

Artikel 7

Änderung der Coronavirus-Einreiseverordnung

§ 2 der Coronavirus-Einreiseverordnung vom 28. September 2021 (BANZ AT 29.09.2021 V1), die zuletzt durch Artikel 2 der Verordnung vom 14. Januar 2022 (BANZ AT 14.01.2022 V1) geändert worden ist, wird wie folgt geändert:

1. In Nummer 5 werden nach dem Wort „**Testnachweis**“ die Wörter „**im Sinne von § 22a Absatz 3 des Infektionsschutzgesetzes**“ eingefügt.

Kommentiert [AS51]: Revisionsmodus

2. Nummer 6 wird aufgehoben.
3. In Nummer 7 werden nach dem Wort „Genesenennachweis“ die Wörter „im Sinne von § 22a Absatz 2 des Infektionsschutzgesetzes“ eingefügt.
4. Nummer 8 wird aufgehoben.
5. In Nummer 9 werden nach dem Wort „Impfnachweises“ die Wörter „im Sinne von § 22a Absatz 1 des Infektionsschutzgesetzes“ eingefügt.
6. Nummer 10 wird aufgehoben.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Artikel 8

Inkrafttreten

(1) Dieses Gesetz tritt vorbehaltlich des Absatzes 2 am Tag nach der Verkündung in Kraft.

(2) Artikel x tritt am yy.yy.yyyy in Kraft.

Begründung

A. Allgemeiner Teil

I. Zielsetzung und Notwendigkeit der Regelungen

Die Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) gehört zu den ansteckendsten Infektionskrankheiten des Menschen. Alle Bevölkerungsteile sind in Deutschland von der Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 direkt oder indirekt betroffen. Bisher wurde Deutschland von insgesamt vier Infektionswellen mit SARS-CoV-2 erfasst, eine fünfte Welle hat Anfang 2022 begonnen. Bislang wurden in allen Infektionswellen bevölkerungsbezogene Schutzmaßnahmen getroffen, die mit teilweise erheblichen Einschränkungen des öffentlichen und privaten Lebens verbunden waren.

Das epidemiologische Geschehen in Deutschland wird derzeit von der Omikron-Variante dominiert. Über diese Variante wurde zuerst am 24. November 2021 vom südafrikanischen Gesundheitsministerium berichtet, sie wurde am 26. November 2021 von der WHO zur Besorgniserregende Virusvarianten (variants of concern, VOC) erklärt. Diese Variante zeichnet sich unter anderem durch eine kürzere Inkubationszeit und kürzere Generationszeit aus. Die Gefährdung durch COVID-19 für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland wird unter der Omikron-Variante, die sich deutlich schneller und effektiver verbreitet als die bisherigen Virusvarianten, als sehr hoch eingeschätzt. Zwar führt sie zu mildereren Krankheitsverläufen, da zumeist nur die oberen Atemwege angegriffen werden. Aufgrund der hohen Fallzahlen infolge der insgesamt stark gestiegenen Ansteckungszahlen und Inzidenzen führt jedoch auch ein geringerer Anteil schwerer Erkrankungen und Hospitalisierungen zu einer sehr großen absoluten Zahl von Krankheitsfällen. Auch wenn eine Infektion mit der Omikron-Variante also milder verläuft, erkranken viele Menschen gleichzeitig. Infolge des Auftretens neuer Varianten, die infektiöser und ggf. pathogener als die derzeit zirkulierende Omikron-Variante sein könnten, besteht weiterhin ein Risiko der Überlastung des Gesundheitssystems insbesondere im kommenden Herbst und Winter. Zur Prävention stehen gut verträgliche, sichere und hochwirksame Impfstoffe zur Verfügung. Schutzimpfungen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 schützen die geimpfte Person wirksam vor einer Erkrankung und insbesondere vor schweren Krankheitsverläufen (Individualschutz). Daten aus Zulassungsstudien wie auch aus Untersuchungen im Rahmen der breiten Anwendung (Beobachtungsstudien) belegen, dass die in Deutschland zur Anwendung kommenden COVID-19-Impfstoffe symptomatisch und asymptomatisch verlaufende SARS-CoV-2 Infektionen in einem erheblichen Maße verhindern (Begründungstexte der STIKO zu den COVID-19-Impfempfehlungen abzurufen unter <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Impfempfehlung-Zusfassung.html;jsessionid=830E4F2842DB56B05D9816913D68DA82.internet062>).

Die Schutzwirkung einer zweimaligen Impfsreihe vor schweren Krankheitsverläufen nimmt im Zeitverlauf ab und ist unter der derzeit dominierenden Omikron-Variante deutlich abgeschwächt. Nach erfolgter dritter Impfung (Auffrischimpfung) wird jedoch erneut eine hohe bis sehr hohe Schutzwirkung gegenüber symptomatischer Infektion, schweren Krankheitsverläufen und Todesfällen erzielt. Daher ist eine Immunisierung durch dreimaligen Antigenkontakt erforderlich, damit eine ausreichende Immunantwort induziert werden kann (Begründungstexte der STIKO zu den COVID-19-Impfempfehlungen abrufbar unter <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Impfempfehlung-Zusfassung.html;jsessionid=830E4F2842DB56B05D9816913D68DA82.internet062>). Bisher war bei allen Varianten der Schutz vor schweren Verläufen auch über längere Zeiträume nach Impfung von mind. sechs bis neun Monaten noch erhalten, sodass davon auszugehen ist, dass dies auch bei künftig neu auftretenden Varianten der Fall sein wird. Auch

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: ¶

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Gelöscht: aktuell

bei Dominanz der Omikron-Variante kann für vollständig geimpfte Personen aller Altersgruppen - und insbesondere für Personen mit Auffrischimpfung - weiterhin von einem sehr guten Impfschutz gegenüber einer schweren COVID-19-Erkrankung ausgegangen werden und weiterhin zeigt sich für ungeimpfte Personen aller Altersgruppen ein deutlich höheres Risiko für eine COVID-19-Erkrankung, insbesondere für eine schwere Verlaufsform. Vor diesem Hintergrund hat die STIKO ihre Impfempfehlung im Dezember 2021 aktualisiert und eine Auffrischimpfung bereits drei Monate nach der zweiten Impfstoffdosis für alle Personen ab 18 Jahre empfohlen.

Auch wenn mit einer Impfung das Risiko einer Infektion deutlich reduziert ist, können sich Menschen trotz Impfung mit dem SARS-CoV-2 Virus infizieren und das Virus weiterverbreiten (Transmission). Die Schutzimpfungen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 führen jedoch dazu, dass geimpfte Personen im Vergleich zu ungeimpften Personen weniger zur Ausbreitung des Erregers beitragen, was insbesondere dem Schutz vulnerabler Personengruppen vor einer SARS-CoV-2-Infektion zuträglich ist. Bei vollständig geimpften Personen (dreimalige Immunisierung), die trotz Impfung eine SARS-CoV-2 Infektion haben, konnte eine signifikant geringere Viruslast bzw. eine verkürzte Dauer der Virusausscheidung nachgewiesen werden. In der Gesamtschau legen die verfügbaren Daten nahe, dass die COVID-19-Impfung eine Virustransmission auch unter Omikron reduziert. (s. bspw. Lyngse et al.; SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households; Preprint vom 27.12.2021, online verfügbar unter <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.27.21268278v1>)

Die Impfung gegen SARS-CoV-2 schützt zuverlässig und effektiv vor einer schweren Erkrankung, Hospitalisierung und Tod. Der Schutz erstreckt sich auch auf die Personen, die nicht mit einem der zugelassenen und verfügbaren Impfstoffe geimpft werden können, oder bei denen trotz Impfung kein ausreichender Immunschutz aufgebaut wird. Aktuelle Meldedaten des Robert Koch-Instituts belegen, dass in den Bevölkerungsgruppen, in denen eine hohe Impfquote erreicht wurde, die Inzidenzen deutlich niedriger sind und weniger schwere Krankheitsverläufe und Todesfälle auftreten (Wochenbericht des RKI vom 3. Februar 2022 abrufbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenberichte_Tab.html). Von schweren Krankheitsverläufen weiterhin mit am stärksten betroffen sind ungeimpfte Menschen aller Altersgruppen.

Gleichzeitig kann durch eine dreifache Impfung das Risiko des Entstehens von Virusmutanten mit neuen Fähigkeiten (Selektion von Escapemutanten) in der geimpften Population verringert werden. Es wird davon ausgegangen, dass bei einer hohen Quote an vollständig geimpften Individuen, das Risiko einer Entstehung neuer Varianten vermindert wird. Mit Einführung einer Impfpflicht wird daher auch das Ziel verfolgt, der Entwicklung neuer Varianten in Deutschland Einhalt zu gebieten. Die zeitgerecht verabreichte dritte Impfstoffdosis verringert die Wahrscheinlichkeit eines Immunescape wesentlich.

Hohe Impfquoten in allen Altersgruppen ab 18 Jahren tragen dazu bei, die Ausbreitung des Virus einzudämmen und reduzieren die Weiterverbreitung des Virus in der Bevölkerung. Die aktuelle Ausbreitungsgeschwindigkeit der Omikron-Variante zeigt, dass mit den bislang erreichten Impfquoten von ca. 84,6 Prozent vollständig geimpfter Personen (Erst- und Zweitimpfung) und ca. 64,3 Prozent Auffrischimpfungen die Verbreitung des Coronavirus SARS-CoV-2 nicht eingedämmt werden kann.

Mit diesem Gesetz wird eine allgemeine Impfpflicht für Personen ab 18 Jahren eingeführt, die ihren Wohnsitz oder gewöhnlichen Aufenthalt in Deutschland haben. Die Einführung einer allgemeinen Impfpflicht greift insbesondere in das Grundrecht der körperlichen Unversehrtheit nach Artikel 2 Absatz 2 Satz 1 des Grundgesetzes (GG) ein. Der Eingriff ist jedoch durch die damit verfolgten Ziele des Gesundheitsschutzes, die ihrerseits Ausdruck des verfassungsrechtlich gebotenen Schutzes von Leben und körperlicher Unversehrtheit sind, gerechtfertigt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

[1] nach unten verschoben: Im Hinblick auf die Impfung von Kindern und Jugendlichen wird verstärkt auf die Information der Eltern und Kinder und Jugendlichen und auf Freiwilligkeit gesetzt. Das individuelle Nutzen/Risikoverhältnis bei der Impfung für die Altersgruppen der unter 18-Jährigen ist anders als für die über 18-Jährigen. Die STIKO empfiehlt auch für alle 12–17-jährigen Kinder und Jugendlichen die Impfung gegen COVID-19 mit einem der beiden zugelassenen mRNA-Impfstoffe. Durch die Impfung der 12-17-Jährigen sollen zwar auch COVID-19-Erkrankungen und Hospitalisierungen bei Kindern und Jugendlichen verhindert werden. Ein zusätzliches Ziel ist es jedoch, dadurch auch indirekte Folgen von (SARS-CoV-2-Infektionen, wie Einschränkungen der sozialen und kulturellen Teilhabe von Kindern und Jugendlichen abzumildern. ¶ Der Individualnutzen nach einer Impfung bei den Kindern im Alter von 6-11 Jahren ist nicht so ausgeprägt wie bei den älteren Bevölkerungsgruppen. Nach sorgfältiger Analyse der verfügbaren Daten kommt die STIKO zu dem Schluss, dass derzeit für Kinder ohne Vorerkrankungen in dieser Altersgruppe nur ein geringes Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung, Hospitalisierung und Intensivbehandlung besteht (STIKO Impfempfehlungen zur COVID-19- Impfempfehlung, abrufbar unter <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Impfempfehlung-Zusfassung.html>). So sind in Deutschland während der gesamten bisherigen Pandemie bei gesunden Kindern im Alter von 5 – 11 Jahren keine COVID-19-bedingten Todesfälle aufgetreten. Modellierungsanalysen deuten darauf hin, dass die COVID-19-Impfung von 5 – 11-jährigen Kindern (5,2 Mio.; etwa 6 % der Bevölkerung in Deutschland) auf die Infektionsübertragung in der Gesellschaft sowie den weiteren Verlauf der Pandemie in Deutschland und insbesondere die gegenwärtige Infektionswelle einen geringen Effekt hat und dieser vielmehr entscheidend von der Impfquote unter den Erwachsenen abhängt (STIKO Impfempfehlung). Daher spricht die STIKO für 5 – 11-jährige Kinder ohne Vorerkrankungen derzeit keine generelle Impfempfehlung aus.

Gelöscht: ¶

Das Grundgesetz lässt zu, dass in die körperliche Unversehrtheit aufgrund einfachen Gesetzes eingegriffen werden kann sofern das Gesetz selbst verhältnismäßig im Sinne des Grundgesetzes ist. Diesen Anforderungen genügt die allgemeine Impfpflicht.

Ziel dieses Gesetzes ist es, die Impfquote in der Bevölkerung zu steigern und alle Bürgerinnen und Bürger vor weiteren Infektionswellen mit SARS-CoV-2 und deren Folgen im Herbst und Winter 2022/2023 und nachfolgenden Jahren zu schützen. Die Einführung einer Impfpflicht dient dazu, durch die Erreichung hinreichend hoher Impfquoten in der Bevölkerung die hohe Sterblichkeit, die langfristigen gesundheitlichen Beeinträchtigungen großer Bevölkerungsteile sowie die drohende Überlastung des Gesundheitssystems und kritischer Infrastrukturen aufgrund des Coronavirus SARS-CoV-2 zu verhindern. Das Gesundheitssystem soll in seiner Leistungsfähigkeit erhalten werden, um eine bedarfsgerechte Gesundheitsversorgung aller Patientinnen und Patienten sicherzustellen. Gleichzeitig gilt es, von vornherein Situationen zu vermeiden, in denen Entscheidungen über die Zuteilung von begrenzten Ressourcen in der Behandlung mit potentiellen Folgen für das Überleben aller betroffenen Patientinnen und Patienten nötig würden. Aufgrund der großen Anzahl schwer an COVID-19 Erkrankter mussten während der Corona-Pandemie immer wieder planbare Aufnahmen, Operationen und Eingriffe, bei deren Diagnostik und Therapie zeitliche Verzögerungen aufgrund von Ressourcen-Verknappung erhebliche Auswirkungen auf Therapieerfolg und Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten haben, auf unbestimmte Zeit verschoben werden, um intensivmedizinische Kapazitäten frei zu halten. Dies hat Auswirkungen auf die Gesundheit des Einzelnen, was sich in der Folge wiederum in gewichtigen Qualitätseinbußen im Gesundheitswesen niederschlagen droht, und führt auch zu finanziellen Belastungen der Krankenversicherungen. Jede Steigerung der Impfquote führt dazu, dass weniger Personen einen schweren Krankheitsverlauf erleiden und stationär behandelt werden müssen. Eine niedrige Hospitalisierungsrate trägt dazu bei, dass die Regelversorgung aufrechterhalten werden kann und Behandlungsmaßnahmen wie geplant durchgeführt werden können. Dadurch kann eine bessere Gesundheitsversorgung für den Einzelnen gewährleistet und es können finanzielle Belastungen für die Gesellschaft mit Blick auf die von den Krankenversicherungen getragenen Ausgaben für Krankenbehandlung verringert werden.

Aus aktuellen Studien geht zudem hervor, dass geimpfte Personen deutlich seltener an Langzeitfolgen einer SARS-CoV-2 Infektion (Long-COVID) leiden, als Personen, die ungeimpft sind. Auch insofern trägt eine höhere Impfquote zur Vermeidung von finanziellen Belastungen der Krankenversicherungen bei.

Eine allgemeine Impfpflicht reduziert insbesondere das Risiko, dass eine bedarfsgerechte Gesundheitsversorgung in Deutschland für alle Patientinnen und Patienten in Deutschland erneut nur aufrechtzuerhalten ist, indem andere grundrechtlich geschützte Freiheiten wie die Möglichkeiten zu arbeiten, den Schulunterricht zu besuchen oder eine Ausbildung zu erhalten sowie am gesellschaftlichen Leben teilzunehmen (Kunst, Kultur, Sport und andere Freizeitaktivitäten), eingeschränkt werden.

Die Einführung einer Impfpflicht ist nicht nur geeignet, sondern auch erforderlich, um die genannten Ziele zu erreichen. Andere Maßnahmen, die bei einer geringeren Eingriffsintensität ähnlich wirksam sind, existieren nicht. Insbesondere stellt die einrichtungsbezogene Impfpflicht kein milderer, gleich geeignetes Mittel dar. Die einrichtungsbezogene Impfpflicht, unter die ca. 5,67 Mio. Personen fallen, betrifft nur einen geringen Teil der Bevölkerung. Die damit verbundene Steigerung der Impfquote fällt im Vergleich zu der mit einer allgemeinen Impfpflicht verbundenen Steigerung der Impfquote eher gering aus. Dies gilt im Ergebnis auch bei einer altersbezogenen Impfpflicht, die allein vulnerable Personen treffen würde.

Mit Blick auf eine therapeutische bzw. medikamentöse Behandlung von COVID-19-Erkrankungen geht das RKI zusammengefasst davon aus, dass aus verschiedenen Gründen (Zulassung, Nebenwirkungsprofil, Applikationsweise, z.T. eingeschränkte Wirksamkeit gegen

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Das

Gelöscht: Grundgesetz lässt die Anordnung einer allgemeinen Impfpflicht auf gesetzlicher Grundlage (Artikel 2 Absatz 2 Satz 3 GG) und in den Grenzen der Verhältnismäßigkeit zu (vgl. BVerwG, NJW 1959, 2325).

Gelöscht: r

die Omikron-Variante) ein breiter flächendeckender Einsatz von monoklonalen Antikörpern und antiviralen Medikamenten zu Prä- oder Postexpositionsprophylaxe gegenwärtig nicht absehbar ist. Die zugelassenen Therapieoptionen für COVID-19 sind derzeit immer noch begrenzt und können nur bedingt schwere Krankheitsverläufe nach Infektion verhindern oder die Behandlungszeiten der Patienten verkürzen. Es stellt daher unter den gegenwärtigen Bedingungen keine gleich geeignete Alternative dar, anstatt der vorbeugenden Impfkampagne auf therapeutische bzw. medikamentöse Behandlung von COVID-19-Erkrankungen zu setzen.

Auch stellen sog. Riegelungsimpfungen, die für bestimmte Erkrankungen in Ausbruchssettings durchgeführt werden, keine Alternative dar. Voraussetzung für deren Wirksamkeit ist, dass innerhalb kurzer Zeit durch Impfung möglichst vieler Kontaktpersonen sowohl der Ausbruch, die Weiterverbreitung als auch die individuelle Erkrankung unterbunden werden kann. Beides wäre angesichts des Impfschemas (2 Dosen im Abstand von mind. 21 Tagen) und der Wirkweise der Impfstoffe (nur bedingt Verminderung der Transmission, insbesondere unter Omikron) für SARS-CoV-2 nicht oder nur mit Einschränkungen erfüllt. Im Ergebnis wären solche Impfungen zu spät.

Nachdem eine ausreichende Anzahl an zugelassenen Impfstoffen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 zur Verfügung stand, wurde im gesamten Bundesgebiet ein niedrigschwelliges Impfangebot geschaffen. Hierzu wurden von Bund und Ländern Impfzentren eingerichtet und andere niedrigschwellige Impfaktionen durchgeführt. Begleitend dazu gab es in Form von Plakat-, Radio-, Fernseh- Internet- und Social Media-Werbung eine breitangelegte Aufklärungs- und Informationskampagne zur Corona-Schutzimpfung, die sich durch verschiedene Phasen auszeichnete, die sich an der Verfügbarkeit von Impfstoffen und tagesaktuellen Informationsbedürfnissen der Teilzielgruppen ausrichtete. Über eine bundesweite kostenlose Hotline können Bürgerinnen und Bürger seit dem Start der Impfkampagne ihre Fragen zur Corona-Schutzimpfung stellen. Ebenso liefert ein FAQ auf der Webseite www.zusammengegencorona.de Antworten auf die wichtigsten Fragen. Alle Maßnahmen werden zudem in mehreren Sprachen und an zielgruppenspezifischen Touchpoints zur Verfügung gestellt. Die Kampagne hat somit reichweitenstark für eine transparente Aufklärung gesorgt. Laut unabhängig erhobener Zahlen von Infratest dimap hat sich die generelle Impfbereitschaft in Deutschland im vergangenen Jahr mehr als verdoppelt. Trotzdem sind in Deutschland noch immer zu viele Menschen nicht oder nicht vollständig geimpft. Bis heute konnten sie weder mit guten Argumenten noch mit einer reichweitenstarken Kampagne erreicht werden. In einer Umfrage (COSMO-Studie) gaben >60% der bisher Ungeimpften an, sich auf keinen Fall impfen zu lassen. Nach Einschätzung des RKI kann dieses Gruppe durch Aufklärung nicht mehr oder nur noch teilweise erreicht werden.

Dennoch sollten alle Anstrengungen verstärkt werden, um die noch Ungeimpften zu erreichen und für die Impfung zu motivieren. Es ist Aufgabe der Krankenversicherungen, die Gesundheit ihrer Versicherten zu erhalten, wiederherzustellen oder ihren Gesundheitszustand zu verbessern sowie die Versicherten aufzuklären, zu beraten und auf gesunde Lebensführung hinzuwirken. Darum werden die Krankenversicherungen beauftragt, ihre Versicherten über die gesetzlichen Regelungen zur Impfpflicht, die vorgesehenen Abläufe, Beratungs- und Impfangebote zu informieren sowie Impfnachweise anzufordern.

Die Einführung einer allgemeinen Impfpflicht ist auch dem Grunde nach und in ihrer konkreten Ausgestaltung angemessen. Zwar ist zu berücksichtigen, dass der körperlichen Unversehrtheit unter den grundrechtlich verbürgten Rechten ein besonderes Gewicht zukommt (vgl. BVerfGE 128, 282, 302). In diesem Zusammenhang ist auch das Risiko etwaiger Nebenwirkungen sowie die Wirksamkeit und Sicherheit der Impfstoffe auf der einen Seite und das Risiko einer Infektion und eines schweren Krankheitsverlaufs auf der anderen Seite zu berücksichtigen. Dem stehen jedoch mit dem Lebens- und Gesundheitsschutz sowie der Funktionsfähigkeit des Gesundheitssystems Gemeinwohlbelange gegenüber, die bereits für sich genommen überragend wichtig sind (vgl. BVerfG, Beschluss des Ersten Senats vom 19. November 2021 – 1 BvR 781/21, Rn. 176). Hinzukommt der Schutz anderer

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Kommentiert [HA54]: Vergleich zu vorne

Feldfunktion geändert

grundrechtlich geschützter Freiheiten der Möglichkeit, ohne pandemiebedingte Einschränkungen zu arbeiten, am Schulunterricht teilzunehmen oder eine Ausbildung zu erhalten sowie am gesellschaftlichen Leben teilzunehmen (Kunst, Kultur, Sport und andere Freizeitaktivitäten).

Für die durch die Europäische Kommission zugelassenen COVID-19 Impfstoffe wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Impfstoffe im Rahmen der Zulassung geprüft. Auch nach Zulassung werden diese kontinuierlich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit nach breiter Anwendung weiter überwacht. Bei allen zugelassenen Impfstoffen überwiegt der Nutzen der Impfung hinsichtlich der Verhinderung von COVID-19 einschließlich der von schweren Krankheitsverläufen deutlich die Risiken von sehr selten auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen nach Impfung (Wochenbericht des RKI vom 3. Februar 2022 abrufbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenberichte_Tab.html).

Der Staat ist verpflichtet, die medizinische Versorgung sicherzustellen. Die bisherigen Erfahrungen in der Pandemie haben gezeigt, dass das wiederholte Auftreten von Infektionswellen und insbesondere die Entstehung neuer Virusvarianten immer wieder drohten, das Gesundheitssystem zu überlasten. Auch in der Zukunft ist bei einer unkontrollierten Ausbreitung des Coronavirus SARS-CoV-2 eine Gefährdung der Sicherstellung der medizinischen Versorgung der Bevölkerung zu befürchten. Dem soll die allgemeine Impfpflicht vorbeugen.

Ein zentrales Ziel der Einführung einer allgemeinen Impfpflicht ist es dabei, Schutzmaßnahmen, die bei hohen Infektionsraten zur Eindämmung des Krankheitsgeschehens erforderlich wären, und die damit verbundenen Eingriffe in Grundrechte künftig zu vermeiden. Die bisherigen nationalen und internationalen Erfahrungen in der Pandemie haben gezeigt, dass ein „Lock-Down“ mittel- und langfristig die Auswirkungen des Coronavirus SARS-CoV-2 nicht hinreichend eindämmt. Zudem gehen Einschränkungen des öffentlichen Lebens mit weiteren Belastungen für die Menschen und gesellschaftlichen, psychosozialen und ökonomischen Folgen einher. Studien belegen die psychosozialen Belastungen von Eltern, Kindern und Jugendlichen und die Auswirkungen der Kontaktbeschränkungen und Schulschließungen auf den mentalen und psychischen Gesundheitszustand seit Beginn der Corona-Pandemie. Vor allem für Kinder und Jugendliche sind in dieser Zeit viele alltagssichernde Strukturen weggebrochen, welche langfristige Konsequenzen für ihr persönliches Wohlbefinden und ihre Entwicklung nach sich ziehen könnten. Verschiedene deutschlandweit durchgeführte Erhebungen zeigen ein pandemiebedingt vermindertes psychisches Wohlbefinden und vermehrt Verhaltensauffälligkeiten und Sozialisierungsschwierigkeiten bei Kindern. (Quellen: (1) Ravens-Sieberger U, Kaman A, Erhart M, Otto C, Devine J, Löffler C, et al. Quality of life and mental health in children and adolescents during the first year of the COVID-19 pandemic: results of a two-wave nationwide population-based study. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2021. (2) 56 Langmeyer A, Guglhör-Rudan A, Naab T, Urlen M, Winklhofer U. Kind sein in Zeiten von Corona. Ergebnisbericht zur Situation von Kindern während des Lockdowns im Frühjahr 2020. Deutsches Jugendinstitut; 2020). Die Impfpflicht soll eine weitere Vertiefung der durch die Pandemie und ihre Bekämpfung bereits eingetretenen Schäden verhindern (etwa im Bildungsbereich von Kindertagesstätten bis zu den Hochschulen, in Wirtschaft und Kultur).

Aufgrund der derzeitigen Datenlage (Situationsberichte des RKI, abrufbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html) ist davon auszugehen, dass die symptomatische Infektionsrate im Kindes- und Jugendalter geringer ist als bei Erwachsenen. Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch oder mit wenigen Symptomen. Schwere Verläufe sind bei Kindern und Jugendlichen eher selten. Im Hinblick auf die Impfung von Kindern und Jugendlichen wird daher verstärkt auf die Information der Eltern und Kinder und Jugendlichen und auf Freiwilligkeit gesetzt. Das individuelle Nutzen/Risikoverhältnis bei der Impfung für die Altersgruppen der unter 18-Jährigen ist anders als für die über 18-Jährigen. Die STIKO empfiehlt auch für alle

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Feldfunktion geändert

Formatiert: Schriftfarbe: Automatisch

Feldfunktion geändert

[1] verschoben (Einfügung)

12 bis 17-jährigen Kinder und Jugendliche die Impfung gegen COVID-19 mit einem der beiden zugelassenen mRNA-Impfstoffe. Durch die Impfung der 12-17-Jährigen sollen zwar auch COVID-19-Erkrankungen und Hospitalisierungen bei Kindern und Jugendlichen verhindert werden. Ein zusätzliches Ziel ist es jedoch, dadurch auch indirekte Folgen von (SARS-CoV-2-Infektionen, wie Einschränkungen der sozialen und kulturellen Teilhabe von Kindern und Jugendlichen abzumildern.

Der Individualnutzen nach einer Impfung bei den Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren ist nicht so ausgeprägt wie bei den älteren Bevölkerungsgruppen. Nach sorgfältiger Analyse der verfügbaren Daten kommt die STIKO zu dem Schluss, dass derzeit für Kinder ohne Vorerkrankungen in dieser Altersgruppe nur ein geringes Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung, Hospitalisierung und Intensivbehandlung besteht (STIKO Impfe mpfehlungen zur COVID-19- Impfe mpfehlung, abrufbar unter <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Impfe mpfehlung-Zusfassung.html>). So sind in Deutschland während der gesamten bisherigen Pandemie bei gesunden Kindern im Alter von 5 – 11 Jahren keine COVID-19-bedingten Todesfälle aufgetreten. Modellierungsanalysen deuten darauf hin, dass die COVID-19-Impfung von 5 – 11-jährigen Kindern (5,2 Mio.; etwa 6 Prozent der Bevölkerung in Deutschland) auf die Infektionsübertragung in der Gesellschaft sowie den weiteren Verlauf der Pandemie in Deutschland und insbesondere die gegenwärtige Infektionswelle einen geringen Effekt hat und dieser vielmehr entscheidend von der Impfquote unter den Erwachsenen abhängt (STIKO Impfe mpfehlung). Daher spricht die STIKO für 5 bis 11-jährige Kinder ohne Vorerkrankungen derzeit keine generelle Impfe mpfehlung aus. Zudem zeigen erste Modellierungen in der Begründung zur Impfe mpfehlung der 5 bis 11-Jährigen, dass eine Impfung von Kindern (5 bis 11-Jährige) nur einen geringen Einfluss auf die Infektionsübertragung in der Gesellschaft sowie den weiteren Verlauf der Pandemie in Deutschland und insbesondere die gegenwärtige Infektionswelle haben. Vielmehr hängt die Infektionsübertragung entscheidend von der Impfquote der Erwachsenen ab. Aus diesen Gründen erstreckt sich die Impfpflicht nicht auf Kinder und Jugendliche. Ebenfalls ausgenommen sind Personen, bei denen eine medizinische Kontraindikation besteht oder die nicht mit einem der in Deutschland zugelassenen und verfügbaren Impfstoffe immunisiert werden können.

Im Rahmen der Angemessenheit ist ferner zu berücksichtigen, dass sich die Sanktionierung von Verstößen gegen die Impfpflicht auf die Verhängung von Bußgeldern beschränkt und nicht durch unmittelbaren Zwang durchgesetzt werden darf.

Zudem ist die Regelung bis zum 31. Dezember 2023 befristet, um schon im Gesetz selbst Vorkehrungen zur Begrenzung der grundrechtlich bedeutsamen Belastungen zu treffen (vgl. BVerfG, Beschluss vom 19.11.2021 – 1 BvR 781/21 u.a., Rn. 233, 302).

Eine hohe Impfquote gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 bei Personen ab 18 Jahren, die ihren Wohnsitz oder gewöhnlichen Aufenthaltsort in Deutschland haben, dient sowohl dem Schutz der Gesamtbevölkerung als auch dem Schutz vulnerabler Personengruppen. Eine hohe Durchimpfungsquote reduziert die Transmissionswahrscheinlichkeit und minimiert das Risiko schwerer Krankheitsverläufe. Zudem trägt sie zur Entlastung des Gesundheitssystems sowie der Sicherstellung der Regelversorgung bei und reduziert die Wahrscheinlichkeit, dass erneut anderweitige bevölkerungsbezogene Schutzmaßnahmen erforderlich werden, die mit erheblichen Einschnitten in grundrechtlich geschützte Freiheiten einhergehen würden. Folglich überwiegt in der Gesamtschau das berechnigte öffentlichen Interesse auch womöglich gegenläufige Interessen des Einzelnen.

II. Wesentlicher Inhalt des Entwurfs

Aus medizinisch-epidemiologischer Sicht ist eine hohe Impfquote notwendig, um das Risiko sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren und SARS-CoV-2 an andere Menschen zu übertragen zu reduzieren.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Kommentiert [LN55]: BfArM: Anpassung

Gelöscht: 6

Gelöscht: -

Kommentiert [LN56]: BfArM: Anpassung

Kommentiert [LN57]: BfArM: Anpassung

Gelöscht: 6

Gelöscht: 6

Die derzeitige Impfquote reicht nicht aus, um den zu erwartenden, sehr schnellen und drastischen Anstieg der Erkrankungen und die damit bestehende Gefahr einer Überlastung des Gesundheitssystems und ggf. weiterer Versorgungsbereiche in den kommenden Wintermonaten 2022/2023 einzudämmen.

Zum Schutz der öffentlichen Gesundheit und vulnerabler Gruppen wird daher eine allgemeine Impfpflicht für Personen über 18 Jahre eingeführt.

Dies bedeutet, dass Personen, die ihren Wohnsitz oder gewöhnlichen Aufenthalt in der Bundesrepublik Deutschland haben und das 18. Lebensjahr vollendet haben, verpflichtet sind, ab dem 1. Oktober 2022 über einen Impf- oder Genesenennachweis zu verfügen und diesen auf Anforderung der zuständigen Behörde vorzulegen. Unabhängig davon sind Personen, die das 18. Lebensjahr vollendet haben, verpflichtet, ab dem 1. Oktober 2022 diesen Nachweis auf Anforderung ihrer Krankenkasse, ihres Versicherers, bei dem sie privat krankenversichert sind, oder ihres Trägers der Heilfürsorge vorzulegen.

Ausgenommen werden Personen, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet haben, oder die permanent nicht mit einem der zugelassenen und verfügbaren Impfstoffe gegen COVID-19 immunisiert werden können. Schwangeren wird nach gegenwärtigem medizinischen Kenntnisstand eine Schutzimpfung gegen SARS-CoV-2 unter bestimmten Umständen und nach ärztlichem Ermessen empfohlen.

Die Regelung ist bis zum 31. Dezember 2023 befristet, um die mit der Impfpflicht in Zusammenhang stehenden Belastungen zu begrenzen.

III. Alternativen

Keine.

IV. Gesetzgebungskompetenz

Die Gesetzgebungskompetenz beruht auf Art. 74 Abs. 1 Nr. 1 GG, Art. 74 Abs. 1 Nr. 12 GG und Art. 74 Abs. 1 Nr. 19 GG.

V. Vereinbarkeit mit dem Recht der Europäischen Union und völkerrechtlichen Verträgen

VI. Gesetzesfolgen

1. Rechts- und Verwaltungsvereinfachung

[wird noch ergänzt]

2. Nachhaltigkeitsaspekte

Der Gesetzesentwurf steht im Einklang mit dem Leitprinzip der Bundesregierung zur nachhaltigen Entwicklung hinsichtlich Gesundheit, Lebensqualität, sozialem Zusammenhalt und sozialer Verantwortung, gerade in Zeiten einer Pandemie. Der Gesetzesentwurf unterstützt Nachhaltigkeitsziel 3 "Ein gesundes Leben für alle Menschen jeden Alters gewährleisten und ihr Wohlergehen fördern" und dabei insbesondere die Prinzipien einen nachhaltigen

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Kommentiert [HA58]: Ab hier schneiden

20a, irgendwas stimmt da nicht bei der Begründung im besonderen Teil bei den Absätzen und Nummern

Entwicklung Nr. 3 b Gefahren und unvermeidbare Risiken für die menschliche Gesundheit zu vermeiden sowie Nr. 5 den sozialen Zusammenhalt in einer offenen Gesellschaft zu wahren und niemanden zurückzulassen.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

3. Haushaltsausgaben ohne Erfüllungsaufwand

Infektionsschutzgesetz

Der Gesetzentwurf bezweckt eine Steigerung der Impfquote im Personenkreis der Menschen über 18 Jahre. Durch den Gesetzentwurf werden unmittelbar keine zusätzlichen Kosten geschaffen, die über die nach der Coronavirus-Impfverordnung für die Schutzimpfungen entstehenden Kosten hinausgehen.

[wird noch ergänzt]

4. Erfüllungsaufwand

5. *[wird noch ergänzt]* Weitere Kosten

6. *[wird noch ergänzt]* Weitere Gesetzesfolgen

VII. *[wird noch ergänzt]* Befristung; Evaluierung

[wird noch ergänzt] B. Besonderer Teil

Zu Artikel 1 (Änderung des Infektionsschutzgesetzes)

Zu Nummer 1

Es handelt es sich um redaktionelle Folgeänderungen in der Inhaltsübersicht des Gesetzes.

Zu Nummer 2

§ 20a (Immunitätsnachweis gegen COVID-19 für Erwachsene, Verordnungsermächtigung)

Zu Absatz 1

Der Nachweispflicht unterfallen Personen über 18 Jahre, die sich voraussichtlich länger als sechs Monate in der Bundesrepublik Deutschland aufhalten. Diese Personen sind verpflichtet ab dem 1. Oktober 2022 über einen Impf- oder Genesenennachweis zu verfügen. Erfasst werden nur längere Aufenthalte am Stück, wobei kürzere Unterbrechungen der Aufenthaltsdauer (z. B. durch Urlaube oder Dienstreisen) nicht berücksichtigt werden. Insbesondere berufsbedingte regelmäßige Kurzaufenthalte, wie sie etwa in der Logistikbranche der Fall sein können, werden nicht zusammengerechnet. Die Kriterien für den Impfnachweis werden in § 22a Absatz 1, die Kriterien für den Genesenennachweis werden in § 22a Absatz 2 festgelegt. Grenzpendler sind nicht erfasst, da sie kontinuierlich und regelmäßig zum Lebensmittelpunkt im Wohnstaat zurückkehren, sodass der Aufenthalt vorübergehend und nicht zeitlich zusammenhängend ist.

Kommentiert [HA59]: Brauchen Ergänzung zu Satz 2

Die betroffenen Personen sind über diese Pflicht zu informieren. Dabei ist es wesentlich auf die Bedeutung der Schutzimpfung hinzuweisen. Deshalb soll diese Information gemeinsam

mit Beratungs- und Impfangeboten erfolgen. Die Informationen sollten in möglichst vielen Sprachen und bezogen auf möglichst viele Zielgruppen und die verbreitetsten Einwände erfolgen. Damit werden zudem die Anstrengungen verstärkt, um die noch Ungeimpften zu erreichen und für die Impfung zu motivieren. Es ist Aufgabe der Krankenversicherungen, die Gesundheit ihrer Versicherten zu erhalten, wiederherzustellen oder ihren Gesundheitszustand zu verbessern sowie die Versicherten aufzuklären, zu beraten und auf gesunde Lebensführung hinzuwirken. Darum sind die Krankenversicherungen geeignet, mit dieser Aufgabe beauftragt zu werden.

Die Impfpflicht besteht nicht bereits ab Tag 1 eines Aufenthaltes, der für mehr als 6 Monate geplant ist, sondern erst, nachdem der Zeitraum von 6 Monaten abgelaufen ist, damit für den Fall, dass eine Einreise ohne Impfung mit anerkannten Impfstoffen erfolgt ist, die Möglichkeit zur Nachimpfung genutzt werden kann.

Die Zeitspanne von sechs Monaten wurde gewählt, um diesen Personen ausreichend Zeit zu geben, eine vollständige Impfserie, für die man insgesamt mindestens vier Monate benötigt, zu durchlaufen. Personen, die mit einem in der Bundesrepublik Deutschland nicht zugelassenen Impfstoff geimpft wurden, können frühestens 28 Tagen nach ihrer letzten Impfung mit einem in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen Impfstoff geimpft werden. Unter Berücksichtigung, dass eine Impfserie mindestens vier Monate dauert, stehen diesen Personen mindestens fünf Monate für die vollständige Impfung zur Verfügung. Da es in der Praxis vorkommen kann, dass ein Impftermin z.B. aus gesundheitlichen Gründen verschoben werden muss, wurde der Zeitraum auf sechs Monate festgelegt.

Hinsichtlich der Umstände, die erkennen lassen, dass eine Person nicht nur vorübergehend auf dem Bundesgebiet verweilt, stellt die Formulierung „zu verweilen beabsichtigt“ klar, dass auch Personen erfasst sind, deren Aufenthalt nicht von vornherein auf Beendigung angelegt, also zukunfts offen ist, da sie länger als sechs Monate im Bundesgebiet verweilen wollen. Dies gilt insbesondere für Ausländer, die einen Asylantrag in der Bundesrepublik Deutschland gestellt haben und verpflichtet sind, in einer Aufnahmeeinrichtung oder Gemeinschaftsunterkunft zu wohnen. Von dem Ziel, die Impfquote in der Bevölkerung zu steigern, können Bewohner in Aufnahmeeinrichtungen oder Gemeinschaftsunterkünften nicht ausgenommen werden. Ihre Einbeziehung in die allgemeine Impfpflicht ist daher nicht anders zu bewerten, als in Bezug auf die Bevölkerung insgesamt.

Zu Absatz 2

Absatz 2 regelt, welche Personen von der Verpflichtung, über einen Impf- oder Genesenachweis zu verfügen, ausgenommen sind. Ausgenommen sind Personen, die aufgrund einer medizinischen Kontraindikation nicht gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 geimpft werden können. Bislang gibt es nur sehr wenige medizinische Kontraindikationen, warum eine Person sich dauerhaft nicht gegen COVID-19 impfen lassen kann. In der Regel können Personen, die mit einem der verfügbaren Impfstofftypen nicht impfbar sind, mit einem Alternativimpfstoff geimpft werden. Allgemeinverständliche Informationen zu medizinischen Kontraindikationen für die Schutzimpfung gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 sind den verpflichtenden Produktinformationen der jeweiligen Impfstoffe sowie den Aufklärungsblättern zur Impfung mit den verschiedenen Impfstoffen zu entnehmen, die das Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Grünen Kreuz e.V. erstellt und auf seiner Internetseite zur Verfügung stellt. In jedem Fall sind die Produktinformationen zu beachten. So sollten zum Beispiel Personen, die vorübergehend aufgrund einer bestehenden akuten Erkrankung nicht geimpft werden können (z.B. Fieber mit 38,5 °C oder höher), erst nach Genesung geimpft werden. Darüber hinaus sind im Einzelfall sonstige medizinische Ausschlussgründe hinreichend zu würdigen. Eine eingehende Beratung über die empfohlene Impfung ist ggf. anzubieten.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Ebenfalls ausgenommen von der Nachweispflicht sind Schwangere im ersten Schwangerschaftsdrittel. Die Schwangerschaft an sich ist ein relevanter Risikofaktor für schwere COVID-19-Verläufe. Die Impfung erzeugt in gleichem Maße bei Schwangeren wie bei Nicht-Schwangeren eine sehr gute Schutzwirkung vor Infektion und schweren Verläufen (Hospitalisierung). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von COVID-19 Impfstoffen bei Schwangeren vor. Die bisher vorliegenden Daten zur Sicherheit zeigen kein gehäuftes Auftreten von schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach einer COVID-19 Impfung während der Schwangerschaft. Nach einer umfassenden systematischen Aufarbeitung und Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz zur Impfung in der Schwangerschaft sowie in der Stillzeit spricht die Ständige Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) eine Impfempfehlung für ungeimpfte Schwangere ab dem zweiten Trimenon aus. Die Empfehlungen der STIKO zur COVID-19 Schutzimpfung basieren auf dem aktuellen Wissensstand. Die Nutzen-Risiko-Bilanz einer COVID-19-Impfung für Schwangere wird fortlaufend durch die STIKO bewertet und ggfs. angepasst, sobald zusätzliche Impfstoffe in Deutschland zugelassen und verfügbar sind oder neue relevante Erkenntnisse mit Einfluss auf diese Empfehlung bekannt werden. Die STIKO-Empfehlung sowie die Publikation jeder Aktualisierung erfolgt im Epidemiologischen Bulletin und wird auf der Internetseite des RKI bekannt gegeben.

Zu Absatz 3

Absatz 3 regelt die Befugnis der zuständigen Behörden zur anlasslosen Überprüfung, ob die Verpflichtung nach Absatz 1 Satz 1 erfüllt wird. Dies gilt grundsätzlich im gesamten öffentlichen Raum.

Auf Anforderung der zuständigen Behörde haben Personen nach Absatz 1 Satz 1 neben einem amtlichen Lichtbildausweis entweder einen Impf- oder Genesenennachweis nach § 22a Absatz 1 und 2 oder ein ärztliches Zeugnis darüber vorzulegen, dass eine Schwangerschaft im ersten Trimenon oder eine medizinische Kontraindikation besteht oder ein Ausnahmetatbestand nach Absatz 2 Satz 1 in den letzten sechs Monaten vorlag,

Als ärztliches Zeugnis darüber, dass sich eine Person im ersten Schwangerschaftsdrittel befindet, ist auch der Mutterpass geeignet.

Behauptet eine Person, dass sie das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hat, hat sie zur Überprüfung dieser Behauptung auf Anforderung einen amtlichen Lichtbildausweis vorzulegen.

Behauptet eine Person, dass sie nicht seit mindestens sechs Monaten ihren gewöhnlichen Aufenthalt in der Bundesrepublik Deutschland hat, hat sie zur Überprüfung dieser Behauptung auf Anforderung zum einen einen amtlichen Lichtbildausweis vorzulegen sowie zum anderen diese Behauptung glaubhaft zu machen. Zur Glaubhaftung ist es ausreichend, wenn es überwiegend wahrscheinlich erscheint, dass die Person nicht seit mindestens sechs Monaten ihren gewöhnlichen Aufenthalt in der Bundesrepublik Deutschland hat (beispielsweise durch Vorlage eines internationalen Studierendenausweises).

Zu Absatz 4

In Absatz 4 wird parallel zu den Kontrollen gemäß Absatz 3 eine strukturierte umfassende Nachweisführung der allgemeinen Impfpflicht eingeführt.

Erwachsene Personen sind nach Satz 1 verpflichtet ab dem 1. Oktober 2022 Nachweise gemäß Absatz 3 auf Anforderung vorzulegen. Die Frist ermöglicht es zwischenzeitlich auch bisher nicht oder nicht-vollständig geimpften Personen einen vollständigen Impfschutz entsprechend dem empfohlenen Impfschema zu erlangen.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Die Personen nach Satz 1 haben die Nachweise der zuständigen Stelle gemäß den Nummern 1 bis 4 vorzulegen. Zuständig ist jeweils die Krankenkasse, das private Krankenversicherungsunternehmen oder sonstige Stelle, bei der der die Person krankenversichert ist oder von der sie im Krankheitsfall Leistungen beanspruchen kann.

Zu Nummer 1

GKV-Versicherte und „Qasi-Versicherte“ nach § 264 Abs. 1 und 2 SGB V haben die Nachweise ihrer Krankenkasse vorzulegen.

[wird noch ergänzt]

Zu Nummer 2

Privat Krankenversicherte führen den Nachweis gegenüber ihrem privaten Versicherungsunternehmen. Mit privat Krankenversicherten sind Personen mit einer privaten Krankheitskostenversicherung gemeint. Das Vorhandensein einer lediglich ergänzenden privaten Zusatzversicherung etwa bei gesetzlich Versicherten (z. B. Zahnzusatzversicherung, Krankenhauszusatzversicherung) löst keine zusätzliche Nachweispflicht gegenüber dem privaten Versicherungsunternehmen aus.

Zu Nummer 3

[wird noch ergänzt]

Zu Nummer 4

Heilfürsorgeberechtigte sind nur gegenüber dem Heilfürsorgeträger nachweispflichtig, eine möglicher Weise ergänzend bestehende private Zusatzversicherung löst keine (zusätzliche) Impfnachweispflicht gegenüber dem privaten Krankenversicherer aus.

Der Statusgruppe der aktiven Soldatinnen und Soldaten der Bundeswehr wird als besoldungsrechtlicher Anspruch Heilfürsorge in Form der unentgeltlichen truppenärztlichen Versorgung gewährt. Dieses Gesundheitsversorgungssystem steht außerhalb der gesetzlichen bzw. privaten Krankenversicherung und umfasst auch die Durchführung impfmedizinischer Maßnahmen durch einen Truppenarzt. Durch den Impfarzt der Bundeswehr erfolgt auch eine nachvollziehbare Dokumentation der stattgehabten Impfungen. Dies gilt auch für die Feststellung und Dokumentation eines Genesenenstatus.

Für aktive Soldatinnen und Soldaten besteht eine Duldungspflicht für die Impfung gegen SARS-CoV 2 auf der Grundlage des § 17a Absatz 2 Satz 1 Nummer Soldatengesetzes zur Aufrechterhaltung der Einsatzbereitschaft der Streitkräfte. Die damalige Bundesministerin der Verteidigung, Annegret Kramp-Karrenbauer, hatte am 24. November 2021 entschieden, die Impfung gegen COVID-19 in das duldungspflichtige Basisimpfschema aufnehmen zu lassen. Damit hat sie diese Duldungspflicht auf alle Soldatinnen und Soldaten ausgeweitet.

Absatz 4 Satz 2 verpflichtet zur Vorlage eines neuen Nachweises gemäß Absatz 3, wenn der zuvor vorgelegte Nachweis nach Absatz 3 seine Gültigkeit aufgrund Zeitablaufs verliert. Das kann insbesondere der Fall sein, wenn ein Genesenennachweis nach sechs Monaten seine Wirksamkeit verliert. Ebenso kommen spätere Anpassungen der COVID-19-Schutzmaßnahmen-Ausnahmenverordnung in Betracht (nach der Impfnachweise ihre Gültigkeit ohne Auffrischungsimpfung verlieren können). Eine erneute Nachweisführung kann insbesondere auch erforderlich sein, wenn eine Person zwischenzeitlich die relevante Aufenthaltsdauer erreicht hat, Volljährig wurde oder eine Kontraindikation oder Schwangerschaft nicht mehr besteht. Die Vorlage der Nachweise erfolgt durch die zuständigen Stellen gemäß den Nummer 1 bis 4 und hat binnen eines Monats nach Ablauf der Gültigkeit des Nachweises zu erfolgen. Wie die Vorlage der Nachweise zu erfolgen hat, wird ebenfalls in der Rechtsverordnung konkretisiert (siehe Absatz 8).

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

In Satz 3 werden privat krankenversicherte Versicherungsnehmer verpflichtet, ihrem Versicherer auf Anforderung die Anschriften des gewöhnlichen Aufenthaltsortes mitversicherter Personen mitzuteilen, wenn von diesen kein Impf- oder Genesenennachweis und kein Zeugnis über eine Kontraindikation vorgelegt wurde. Damit soll gewährleistet werden, dass auch für Mitversicherte, deren Adressen bisher mangels Erfordernis dem Versicherer nicht bekannt waren, Anschriften erfasst werden können und somit die Prüfung auch für diese Gruppe stattfinden kann. Die Anschriften können dann vom Versicherer für die gezielte Anforderung zur Übermittlung eines Impf- bzw. Genesenennachweises oder bei fehlendem Nachweis ggf. für eine Meldung an die zuständige Behörde verwendet werden.

Zu Absatz 5

[wird noch ergänzt]

Zu Absatz 6

In Absatz 6 wird normiert, in welchen Fällen die zuständige Stelle gemäß § 20c zu benachrichtigen ist, sodass diese weitere Untersuchungen sowie Rechtsfolgen anordnen kann.

Die Benachrichtigung erfolgt dabei gemäß Satz 1, wenn eine Person bei einer Kontrolle gemäß Absatz 3, Absatz 4 Satz 1 oder 2 auffällig wurde. Dies ist der Fall, wenn sie keinen tauglichen Nachweis gemäß Absatz 3 nach Aufforderung vorgelegt hat oder wenn Zweifel an der Echtheit oder inhaltlichen Richtigkeit eines Nachweises bestehen.

Die Benachrichtigungen erfolgen dabei von den Behörden gemäß Absatz 3 Satz 1 oder den zuständigen Stellen gemäß Absatz 4 Satz 1 oder 2 an die örtlich zuständige Behörde gemäß § 20c (Sanktionsstelle), d.h. die Stelle in deren Bezirk die Person ihren Wohnsitz oder gewöhnlichen Aufenthaltsort hat.

Nach Satz 2 hat weiterhin eine Benachrichtigung erfolgen, wenn *[wird noch ergänzt]*

Zu Absatz 7

In Absatz 7 wird die Unterstützung der Krankenkassen und der privaten Krankenversicherungsunternehmen für die Erhebung des Impf- bzw. Genesenenstatus ihrer Versicherten geregelt.

Mit Satz 1 werden die Krankenkassen gemäß § 30 Absatz 2 Viertes Buch Sozialgesetzbuch (SGB IV) beauftragt sowie die privaten Krankenversicherungsunternehmen verpflichtet, bei Ihren Versicherten Nachweise zum Vorliegen eines vollständigen Impfschutzes gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 oder über das Vorliegen einer Kontraindikation zu erheben, diese stichprobenhaft auf Echtheit und inhaltliche Richtigkeit zu prüfen und den für die Durchsetzung der Impfpflicht zuständigen Behörden die Versicherten namentlich zu melden, von denen ihnen kein ausreichender Nachweis oder Bescheinigungen vorgelegt wurden. Eine entsprechende Verpflichtung trifft die Träger der Heilfürsorge. Soweit die entsprechenden Nachweise bereits vorliegen, ist eine erneute Abfrage nicht erforderlich.

Da die Überprüfung der Einhaltung der allgemeinen Impfpflicht nicht in die originäre Zuständigkeit der gesetzlichen Krankenkassen fällt, bedarf es für diese neue und sozialversicherungsfremde Aufgabe nach § 30 Absatz 2 SGB IV einer expliziten gesetzlichen Aufgabenübertragung.

Die privaten Krankenversicherungsunternehmen werden ausdrücklich zu dieser Aufgabe verpflichtet, da es sich bei der Überprüfung der Einhaltung der allgemeinen Impfpflicht nicht um eine Versicherungsleistung handelt und so eine verbindliche Rechtsgrundlage für diese versicherungsfremden Tätigkeiten geschaffen wird.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

In Satz 2 wird diese Aufgabe weiter konkretisiert. Die Krankenkassen und die privaten Krankenversicherungsunternehmen haben zu diesem Zweck von den Versicherten die erforderlichen Nachweise nach Absatz 3 Satz 1 anzufordern, zu erheben, zu speichern und stichprobenbezogen auf Echtheit und inhaltliche Richtigkeit zu prüfen. Weiterhin werden sie berechtigt und verpflichtet, die personenbezogenen Daten gemäß Absatz 5, d.h. insbesondere Adressdaten den zuständigen Behörden gemäß § 20c („Sanktionsbehörden“) zu übermitteln. Das Nähere zur Verarbeitung der personenbezogenen Daten wird in einer Rechtsverordnung festgelegt (siehe Absatz 8).

Satz 3 legt abschließend die Verwendungszwecke für die personenbezogenen Daten nach Satz 2 fest. Die Krankenkassen und die privaten Krankenversicherungsunternehmen dürfen die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten nur für die Zwecke der Überprüfung nach Satz 1 und 2 und nur im hierfür notwendigen Umfang verarbeiten.

Satz 4 verbietet grundsätzlich die Zusammenführung der personenbezogenen Daten nach Satz 3 mit anderen Daten. Krankenkassen dürfen die bei den Versicherten erhobenen Daten nur mit den Daten des Versichertenverzeichnisses abgleichen, weil dies für die Erfüllung der den Krankenkassen nach Satz 1 übertragenen Aufgaben erforderlich ist. Weiterhin sind die Daten zu löschen, wenn die Verarbeitung für die Prüfung der allgemeinen Impfpflicht nicht mehr erforderlich sind, spätestens am 31. Dezember 2023.

Da es sich bei der Kontrolle der Impfpflicht nicht um krankenkasseneigene bzw. krankenversicherungseigene Aufgaben handelt, sind nach Satz 5 den Krankenkassen und den privaten Krankenversicherungsunternehmen die entstehenden Aufwendungen zu ersetzen. Die Erstattung der durch die Beteiligung an der allgemeinen Impfpflicht entstehenden Kosten für xx erfolgt aus Bundesmitteln. Das Nähere hierzu wird in einer Rechtsverordnung festgelegt (siehe Absatz 8).

Zu Absatz 7

Die Vorschrift ermächtigt das Bundesministerium für Gesundheit, nach Anhörung des Spitzenverbands Bund der Krankenkassen und des Verbands der Privaten Krankenversicherung ohne Zustimmung des Bundesrats in einer Rechtsverordnung Einzelheiten zur Umsetzung des § 20a zu regeln.

Dies betrifft verschiedene Bereiche, zu denen konkretisierende Regelungen erforderlich sind.

Zu Nummer 1

Nummer 1 bezieht sich zum einen auf die in Absatz 4 normierte Verfahren zur Vorlage eines Impf- oder Genesenennachweises oder eines ärztlichen Zeugnisses nach Absatz 3. Zum anderen können in der Rechtsverordnung Einzelheiten der in Absatz 6 vorgesehenen Benachrichtigung der zuständigen Behörden insbesondere durch die Stellen nach Absatz 4 Satz 1 geregelt werden.

Zu Nummer 3 bis Nummer 5

Die Nummern 2 bis 4 beziehen sich auf die vorgesehene Kostenerstattung aus Bundesmitteln für Krankenkassen und private Krankenversicherungsunternehmen. Der Verordnungsgeber wird befugt, Art und Umfang der Erstattung sowie die hierfür notwendigen Verfahren einschließlich der auszahlenden Stelle zu bestimmen. Insbesondere kann festgelegt werden, ob ein Ausgleich der tatsächlichen Kosten erfolgt oder ob die Zahlung von Pauschalen zum Beispiel je Versicherten oder Mitglied vorgesehen wird. In der Rechtsverordnung können zudem beispielsweise Pflichten zum Nachweis der entstandenen Kosten und Vorlagefristen geregelt werden. Für die verschiedenen Akteure können gegebenenfalls unterschiedliche Verfahren vorgesehen werden.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Zu Nummer 6

[wird noch ergänzt]

Zu Nummer 7

Nach Nummer 6 können notwendige konkretisierende Regelungen zur Verarbeitung personenbezogener Daten durch die in Absatz 4 Satz 1 benannten Stellen im Rahmen ihrer Aufgabenerfüllung nach Absatz 7 Satz 1 bis 5 durch Rechtsverordnung geregelt werden.

Zu Nummer 8

Nach Nummer 8 kann in der Rechtsverordnung geregelt werden, in welchem Rahmen bei der Datenverarbeitung im Rahmen der Anforderung, Erhebung, Speicherung, Prüfung und Übermittlung der Impf- und Genesenennachweise und der Zeugnisse über eine Kontraindikation Auftragsverarbeiter einbezogen werden dürfen. Ein solcher Auftragsverarbeiter könnte beispielsweise für die privaten Krankenversicherungsunternehmen der Verband der Privaten Krankenversicherung oder eine andere dritte Stelle sein, derer sie sich bedienen, um ein einheitliches, ressourcensparendes Datenverarbeitungsverfahren zu etablieren und zu nutzen.

Zu Absatz 8

In Absatz 9 werden abweichend vom Verbot der Verarbeitung der nach Absatz 4 von den Krankenkassen und privaten Krankenversicherungsunternehmen erhobenen Daten für andere als in Absatz 4 genannte Zwecke Ausnahmen geregelt. Mit Satz 1 wird ermöglicht, diese Daten auch zur versichertenbezogenen Ansprache ihrer Versicherten bezüglich eines direkten Impfangebots zu nutzen. Dies erfolgt im Rahmen der Aufgabe der Krankenkassen nach § 20i Absatz 4 Satz 2 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) über fällige Schutzimpfungen zu versichertenbezogen zu informieren.

Zudem wird mit Satz 2 eine Rechtsgrundlage dafür geschaffen, dass die in Absatz 4 Satz 1 Nummer 1 und 2 genannten Stellen die nach Absatz 4 erhobenen Daten unmittelbar in die elektronische Patientenakte übertragen können, sofern der Versicherte nicht widersprochen hat. Der Versicherte ist über diese Übermittlung im Rahmen des in Absatz 6 geregelten Anforderungsverfahrens zu informieren und ihm ist im Rahmen der Information eine einfache Widerspruchsmöglichkeit einzuräumen, indem ein Widerspruch mit Ankreuzoption oder mit der Möglichkeit, einen Haken zu setzen, vorformuliert wird. Dies bietet dem Versicherten den Vorteil, dass die Daten seines COVID-19-Impfzertifikats oder seines COVID-19-Genesenenzertifikats, die seiner Krankenversicherung ohnehin zum Zweck der Überprüfung der Impfpflicht vorliegen, komfortabel in die elektronische Patientenakte eingestellt werden können. Ein Vorteil gegenüber einem eigenständigen Einstellen des Versicherten liegt darin, dass die in den COVID-19-Impfzertifikaten bzw. COVID-19-Genesenenzertifikaten verkörpert Daten bereits in strukturierter Form vorliegen und nach Übertragung in die elektronische Patientenakte dort ebenfalls in strukturierter Form gespeichert sind. Stellt der Versicherte sein Impf- oder Genesenenzertifikat hingegen selbst in die elektronische Patientenakte ein, ist das Zertifikat dort lediglich als PDF-Datei gespeichert und nicht in strukturierter Form. Dieses Verfahren stellt eine Ausnahme (Opt-Out) zu dem in § 341 Absatz 1 Satz 3 des Fünftes Buches Sozialgesetzbuch normierten Konzept der elektronischen Patientenakte dar, welches eine Datenübermittlung in die elektronische Patientenakte auf Verlangen und mit Einwilligung des Versicherten vorsieht.

Über das Opt-Out-Verfahren wird ein benutzerfreundlicher Ansatz verfolgt, damit die Versicherten auf einfache Weise ihre COVID-Zertifikate in der elektronischen Patientenakte, die als Kernelement der medizinischen Anwendungen einen großen Nutzen für die eigene medizinische Versorgung entfaltet, gespeichert werden.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Kommentiert [HA60]:

Kommentiert [HJ - B61]: Fr. Gode:
[Ergänzung Abteilung 5 Referat 522 zu den übrigen Inhalten des Absatzes 9]

Damit Versicherte, die noch nicht über eine elektronische Patientenakte verfügen, ebenfalls die Daten des COVID-19-Impfzertifikates oder des COVID-19-Genesenenzertifikates in ihrer elektronischen Patientenakte speichern können, müssen diese Versicherten unmittelbar und aktiv auf die Möglichkeit der Beantragung einer elektronischen Patientenakte hingewiesen werden. Die Möglichkeit der Beantragung sollte benutzerfreundlich ausgestaltet sein und neben dem digitalen Weg auch die Beantragung in einer Geschäftsstelle oder in einer Apotheke erlauben.

Die technischen Voraussetzungen dafür, dass die Daten der Zertifikate als Teil der elektronischen Patientenakte zur Verfügung gestellt werden können, sind von den Adressaten der Regelung bis zum 1. November 2022 zu schaffen.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Kommentiert [A562]: NEU
hier muss noch geprüft werden

Kommentiert [HA63]: Absatz 9 nicht zu Absatz 8, richtig?

In Absatz 9 werden abweichend vom Verbot der Verarbeitung der nach Absatz 4 von den Krankenkassen und privaten Krankenversicherungsunternehmen erhobenen Daten für andere als in Absatz 4 genannte Zwecke Ausnahmen geregelt. Mit Satz 1 wird ermöglicht, diese Daten auch zur versichertenbezogenen Ansprache ihrer Versicherten bezüglich eines direkten Impfangebots zu nutzen. Dies erfolgt im Rahmen der Aufgabe der Krankenkassen nach § 20i Absatz 4 Satz 2 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) über fällige Schutzimpfungen zu versichertenbezogenen zu informieren.

Zudem wird mit Satz 2 eine Rechtsgrundlage dafür geschaffen, dass die in Absatz 4 Satz 1 Nummer 1 und 2 genannten Stellen die nach Absatz 4 erhobenen Daten auf Wunsch des Versicherten unmittelbar in die elektronische Patientenakte übertragen können. Dies bietet dem Versicherten den Vorteil, dass die Daten seines COVID-19-Impfzertifikats oder seines COVID-19-Genesenenzertifikats, die seiner Krankenversicherung ohnehin zum Zweck der Überprüfung der Impfpflicht vorliegen, komfortabel in die elektronische Patientenakte eingestellt werden können. Ein Vorteil gegenüber einem eigenständigen Einstellen des Versicherten liegt darin, dass die in den COVID-19-Impfzertifikaten bzw. COVID-19-Genesenenzertifikaten verkörpert Daten bereits in strukturierter Form vorliegen und nach Übertragung in die elektronische Patientenakte dort ebenfalls in strukturierter Form gespeichert sind. Stellt der Versicherte sein Impf- oder Genesenenzertifikat hingegen selbst in die elektronische Patientenakte ein, ist das Zertifikat dort lediglich als PDF-Datei gespeichert und nicht in strukturierter Form. Die Übertragung in die elektronische Patientenakte stellt ein freiwilliges Angebot dar und führt nicht zur Verpflichtung der Nutzung der elektronischen Patientenakte. Dementsprechend ist eine Einwilligung des Versicherten erforderlich. Damit Versicherte, die noch nicht über eine elektronische Patientenakte verfügen, ebenfalls die Daten des COVID-19-Impfzertifikates oder des COVID-19-Genesenenzertifikates in ihrer elektronischen Patientenakte speichern können, müssen diese Versicherten unmittelbar und aktiv auf die Möglichkeit der Beantragung einer elektronischen Patientenakte hingewiesen werden. Die Möglichkeit der Beantragung sollte benutzerfreundlich ausgestaltet sein und neben dem digitalen Weg auch die Beantragung in einer Geschäftsstelle oder in einer Apotheke erlauben.

Die technischen Voraussetzungen dafür, dass die Daten der Zertifikate als Teil der elektronischen Patientenakte zur Verfügung gestellt werden können, sind von den Adressaten der Regelung bis zum 1. November 2022 zu schaffen.

Zu Absatz 9

Da den Krankenkassen bisher nicht die Aufgabe übertragen worden ist, Untersuchungen zur bedarf es auch für die Übertragung dieser neuen sozialversicherungsfremden Aufgabe einer expliziten gesetzlichen Zuweisung nach § 30 Absatz 2 SGB IV, die mit Satz 1 erfolgt.

Abweichend vom Verbot der Verarbeitung der nach Absatz 4 von den Krankenkassen erhobenen Daten für andere als in Absatz 4 genannte Zwecke wird mit Satz 2 vorgegeben,

dass die Krankenkassen die nach Absatz 4 erhobenen Daten für diese neue Aufgabe in anonymisierter Form verarbeiten dürfen.

Zu Absatz 10

Im Verfahren bei der Nachweispflicht fallen bei den zur Überprüfung verpflichteten Stellen wertvolle Daten zu Impfstatus an. Um gemeinnützige Forschung im Bereich des Coronavirus zu ermöglichen, werden die Krankenkassen verpflichtet diese an das Forschungsdatenzentrum nach § 303d SGB V zu übermitteln. Die Daten werden dort in pseudonymisierter Form in einem sicheren Verfahren für Forschungszwecke und für weitere gemeinnützige Zwecke nach § 303e Absatz 2 SGB V bereitgestellt. Durch die Überführung der Daten zum Impfstatus der Versicherten bei den Krankenkassen wird der Datenbestand des Forschungsdatenzentrums um eine wertvolle Facette erweitert. Hierdurch wird pandemierelevante Forschung ermöglicht. Damit wird sichergestellt, dass die gesamte Bevölkerung von den Daten profitiert.

Zu Nummer 3

Zu Buchstabe a

[wird noch ergänzt]

Zu Buchstabe b

[wird noch ergänzt]

Zu Buchstabe c

Zu Doppelbuchstabe aa

[wird noch ergänzt]

Zu Doppelbuchstabe bb

Als ärztliches Zeugnis darüber, dass sich eine Person im ersten Schwangerschaftsdrittel befindet, ist auch der Mutterpass geeignet.

Zu Doppelbuchstabe cc

[wird noch ergänzt]

Zu Doppelbuchstabe dd

[wird noch ergänzt]

Zu Buchstabe d

[wird noch ergänzt]

Zu Buchstabe e

[wird noch ergänzt]

Zu Buchstabe f

[wird noch ergänzt]

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Kommentiert [W,C-B64]: Ergänzung zur Begründung wie gewünscht

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Zu Nummer 4

§ 20c (Weiteres Verfahren; Verordnungsermächtigung)

Zu Absatz 1

[wird noch ergänzt]

Zu Absatz 2

[wird noch ergänzt]

Zu Absatz 3

[wird noch ergänzt]

Zu Nummer 5

Hierbei handelt es sich um eine Folgeänderung. Durch das Einfügen neuer Vorschriften wird aus dem bisherigen § 20b der § 20d. Inhaltliche Änderungen sind damit nicht verbunden.

Zu Nummer 6

§ 20e (Befristung, Ermächtigung des Bundestages zur Verlängerung)

[wird noch ergänzt]

Zu Nummer 7

[wird noch ergänzt]

Zu Nummer 8

Zu § 22a (Impf-, Genesenen- und Testnachweis bei COVID-19; COVID-19-Zertifikate; Verordnungsermächtigung)

Zu Absatz 1

Zu Nummer 1

[...]

Zu Nummer 2

[...]

Zu Nummer 3

[...]

Zu Nummer 1

[...]

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Zu Nummer 2

[wird noch ergänzt]

Zu Nummer 3

[wird noch ergänzt]

Zu Absatz 2

[wird noch ergänzt]

Zu Absatz 3

Zu Nummer 1

Diese Bestimmung ermöglicht als Alternative zu den Testungen nach §22a Abs3 Ziffern 2 und 3 zusätzlich Testungen mit geringeren Qualitätsanforderungen. Diese Testungen können als Selbsttests mit dazu geeigneten, marktfähigen Antigenschnelltests unter Aufsicht durchgeführt werden, um bei Vorliegen eines negativen Ergebnisses eine Zugangs Berechtigung im Sinne eines Testnachweises zu dem Ort zu erhalten, an dem die Testung erfolgt, wie Restaurants, Veranstaltungsstätten, Sportstudios und Arbeitsstätten. Auf diese Weise erworbene Testnachweise sind jedoch in ihrer Gültigkeit auf den Ort der Testung beschränkt und berechtigen nicht zum Zugang zu anderen Orten oder Einrichtungen.

In diesem Zusammenhang dürfen daher anders als bei Testungen nach §22a Abs3 Ziffern 2 und 3 auch keine Testnachweise ausgestellt werden, die auch in anderen 3G-Kontexten verwendet werden können.

Zu Nummer 2

[wird noch ergänzt]

Zu Nummer 3

[wird noch ergänzt]

Zu Absatz 4

Zu Absatz 5

[wird noch ergänzt]

Zu Absatz 6

[wird noch ergänzt]

Zu Absatz 7

[wird noch ergänzt]

Zu Nummer 9

Zu Buchstabe a

Es handelt sich um eine redaktionelle Folgeänderung zu Nummer 8 (§ 22a Absätze 1 bis 3 IfSG).

Zu Buchstabe b

[wird noch ergänzt]

Zu Buchstabe c

Während der ersten Corona-Welle sind viele Menschen aufgrund weitreichender Besuchsverbote in Krankenhäusern und Pflegeheimen einsam verstorben. Die Begleitung sterbender Menschen in Einrichtungen insbesondere der Pflege und der Gesundheitsversorgung durch Angehörige oder nahestehende Personen soll so weit wie möglich zugelassen werden und durch die Beachtung zusätzlicher Schutzmaßnahmen soll dies so sicher wie möglich geschehen. Um den Belangen sterbender Personen, die in Einrichtungen und Unternehmen nach § 28b Absatz 2 Satz 1 IfSG behandelt, betreut, gepflegt oder untergebracht werden, hinreichend Rechnung zu tragen, soll in diesen Einrichtungen und Unternehmen, zukünftig ein Besuch durch auf das Coronavirus SARS-CoV-2 positiv getestete Angehörige und nahestehende Personen möglich sein. Dies setzt voraus, dass die Einrichtungen und Unternehmen die für diese besondere Situation durch das Robert Koch-Institut empfohlenen erweiterten Hygienemaßnahmen umsetzen. Die besonderen Schutzvorkehrungen des Robert Koch-Instituts empfehlen, für die Begleitung sterbender Menschen in Einrichtungen insbesondere der Pflege und der Gesundheitsversorgung Ausnahmen von Absonderungsbestimmungen bei SARS-CoV-2-Infektionen vorzunehmen.

Zu Nummer 10

[wird noch ergänzt]

Zu Nummer 11

[wird noch ergänzt]

Zu Nummer 12

[wird noch ergänzt]

Zu Nummer 10

[wird noch ergänzt]

Zu Nummer 11

[wird noch ergänzt]

Zu Nummer 12

§ 73a (Anwendung des Gesetzes über Ordnungswidrigkeiten)

[wird noch ergänzt]

Zu Artikel 2 (Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch)

Zu Nummer 1

[wird noch ergänzt]

Zu Absatz 1

[wird noch ergänzt]

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Zu Nummer 1

Es handelt sich um eine Folgeänderung zu § 20a Absatz 6 Infektionsschutzgesetz. Mit der Ergänzung werden die Krankenkassen befugt, ihnen bereits im Versichertenverzeichnis nach § 288 SGB V vorliegende versichertenbezogene Daten auch für die Wahrnehmung der ihnen nach § 20a Absatz 6 Infektionsschutzgesetz zugewiesenen Aufgaben im erforderlichen Umfang zu verarbeiten.

Zu Nummer 2

[wird noch ergänzt]

Zu Nummer 3

[wird noch ergänzt]

Durch die Regelung wird ermöglicht, dass in diesem Bereich der elektronischen Patientenakte, neben den Daten der Impfdokumentation nach § 22 des Infektionsschutzgesetzes (elektronische Impfdokumentation) auch die Daten des COVID-19-Impfzertifikats und des COVID-19-Genesenenzertifikats nach § 22a Absatz 5 und 6 des Infektionsschutzgesetzes (elektronische Zertifikate) eingestellt werden können

Zu Nummer 4

[wird noch ergänzt]

Durch die Regelung wird festgelegt, dass, abweichend von der Verpflichtung der Krankenkassen zur Umsetzung der elektronischen Impfdokumentation in der elektronischen Patientenakte zum 1. Januar 2022, die Umsetzung der elektronischen Zertifikate zum 1. November 2022 zu erfolgen hat

Zu Nummer 5

Es handelt sich um eine Folgeregelung zur Regelung in § 20a Absatz 9 des Infektionsschutzgesetzes. Sie enthält den Anspruch des Versicherten gegenüber der Krankenkasse auf Übermittlung und Speicherung seiner nach § 341 Absatz 2 Nummer 5 gespeicherten Daten des COVID-19-Impfzertifikats und des COVID-19-Genesenenzertifikats, die die Krankenkasse nach § 20a Absatz 4 des Infektionsschutzgesetzes erlangt hat, in der elektronischen Patientenakte. Die Übermittlung der Daten erfolgt über den Anbieter der elektronischen Patientenakte.

Zu Nummer 6

[wird noch ergänzt]

Zu Artikel 3 (Änderung des Gesetzecs zur Stärkung der Impfprävention gegen COVID-19 und zur Änderung weiterer Vorschriften im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie)

Zu Artikel 4 (Maßnahmen nach diesem Gesetz)

Die zuständigen staatlichen Stellen sind längere Zeit davon ausgegangen, dass eine Impfpflicht nicht erforderlich sein werde, und haben dies entsprechend kommuniziert. Vor diesem Hintergrund würde eine mit dem vollen Arsenal staatlicher Zwangsmittel verknüpfte Impfpflicht als besonders schwerwiegend empfunden werden, so dass in diesem Ausnahmefall von diesen Zwangsmitteln nur eingeschränkt Gebrauch gemacht werden soll.

Zu Artikel 5 (Einschränkung von Grundrechten)

Die Vorschrift trägt den Anforderungen des Zitiergebotes nach Artikel 19 Absatz 1 Satz 2 GG umfassend Rechnung. Die Zitierung im bisherigen § 20a Abs. 7 IfSG kann dementsprechend entfallen.

Zu Artikel 6 (Inkrafttreten)

Zu Absatz 1

Absatz 1 regelt das Inkrafttreten. Das Gesetz tritt vorbehaltlich des Absatzes 2 am Tag nach der Verkündung in Kraft.

Zu Absatz 2

Absatz 2 regelt ein von Absatz 1 abweichendes Inkrafttreten für Artikel [...]. Dieser tritt am [...] in Kraft.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Gelöscht: Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26
Bearbeitungsstand: 10.02.2022 19:26

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.

Formatiert: Schriftart: 9 Pt.



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 11.02.2022

GESCHZ 3.01-2022-7988

Gesetzentwurf aktuell - Impfpflicht

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 314 BMG vom 11.02.22

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]

[REDACTED]

In Ihren Nachrichten vom 10. Februar und 11. Februar 2022 bitten Sie um Kommentierung des Gesetzes zur Aufklärung, Beratung und Impfung aller Volljährigen gegen SARS-CoV-2 (SARSCovImpfG) aus medizinisch-fachlicher Sicht.

Hierzu berichten wir wie folgt:

In Anlage 1 finden Sie unsere Änderungsvorschläge im Entwurf, welche wir hier kurz erläutern möchten. Zu Antiviralia liegen dem BfArM keine Daten vor, die nachweisen, dass sich nur in wenigen Fällen Patientinnen und Patienten rechtzeitig für einen Therapiebeginn in Behandlung begeben. Ein entsprechender Nachweis könnte jedoch nach Ansicht des BfArM über den Abgleich der Zahl der Neuinfektionen mit der Zahl der abgerufenen Behandlungszyklen seit Beginn der Verfügbarkeit von Therapeutika geführt werden. Die sich ergebende Differenz würde die entsprechende Aussage nach Ansicht des BfArM stützen. Der Satz wurde daher modifiziert im Entwurf belassen.

Ein weiteres Argument für eine Impfpflicht - auch bei Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel - liegt nach Ansicht des BfArM darin begründet, dass eine Impfung präventiv wirkt, wohingegen Arzneimittel immer reaktiv eingesetzt werden müssen. Die Verschreibung eines Arzneimittels gegen COVID-19 setzt einen SARS-CoV-2 Nachweis voraus. Daher würde auch die Verfügbarkeit von Arzneimitteln bei unerkannter SARS-CoV-2 Infektion nicht helfen und keinen Ersatz für eine Impfung darstellen. Ein entsprechender Formulierungsvorschlag wurde ergänzt.

Weiterhin belastet die notwendige Diagnostik für den Einsatz eines COVID-19 Arzneimittels in der Frühphase der Infektion das Gesundheitssystem, da jede Verschreibung spätestens unmittelbar nach Therapiebeginn mit einem PCR-Test abgesichert werden muss. Dies könnte insbesondere in Hinblick auf die derzeitig limitierten Ressourcen an PCR-Tests relevant sein. Dies wurde nicht weiter ausgeführt.

An einigen Stellen (S. 29 und S. 30) wurde im weiteren Verlauf des Gesetzentwurfes die untere Altersgrenze bei der Impfung von Kindern auf 5 Jahre korrigiert.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
<11@bmg.bund.de>; 1 BMG <1@bmg.bund.de>; 10 BfArM
<10@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
CC: <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 17.02.2021 12:10:24
Betreff: Bericht: "Gespräch mit InfectoPharm am Mittwoch 17.
Februar zu Ivermectin bei COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 17.02.2021

GESCHZ 10-2021-4824

Gespräch mit InfectoPharm am Mittwoch 17. Februar zu Ivermectin bei COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 16.02.21

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nachfolgend nehmen wir Stellung zu den eingereichten Unterlagen der Firmen INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH und Pädia GmbH, zur Evidenz des Einsatzes von Ivermectin bei SARS-CoV-2 Infektionen, vom 11. Februar 2021.

In dem Dokument „Aktuelle Evidenz zum therapeutischen und prophylaktischen Einsatz von Ivermectin bei SARS-CoV-2 Infektionen / COVID-19 zitiert die Firma Infectopharm erneut die Meta-Analyse von Hill et al., 2021¹. Zur mangelnden Aussagekraft dieser als Preprint veröffentlichten Meta-Analyse hatten wir bereits in unserem Bericht vom 25.01.2021 Stellung bezogen. Die Firma zitiert weiterhin den ebenfalls als Preprint erschienen Artikel von Kory et al., 2021, und der amerikanischen Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC) sowie einen Preprint von Casteneda-Sabogal et al.³, 2021.

Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen dieser beiden neuen Veröffentlichungen sind gegensätzlich. Der Review von Kory und der teils aggressiv Ivermectin bewerbenden FLCCC berichtet von teilweise phänomenalen Therapieerfolgen und schlussfolgert, dass die prophylaktische und frühe Anwendung von Ivermectin bei COVID-19 die höchstmögliche Empfehlungsstufe (A-Level) durch den NIH erhalten müsse.

Die Meta-Analyse von Casteneda-Sabogal hingegen sieht bei den bisher durchgeführten Studien ein hohes Risiko von Verzerrungen (Bias) und einen sehr geringen Grad an Sicherheit der vorliegenden Evidenz und schlussfolgert, dass unzureichende Hinweise für die Wirksamkeit der Anwendung von Ivermectin bei ambulanten oder hospitalisierten COVID-19 Patienten vorliegen.

Die meisten der bisher berichteten Studien, einschließlich derer, die den oben genannten Publikationen zu Grunde lagen (u. a. Shouman et al., 2020⁴), weisen unvollständige Informationen und erhebliche methodische Einschränkungen auf, die es schwierig machen, häufige Ursachen für Verzerrungen auszuschließen. Zu den Limitationen gehören die folgenden:

- Stichprobengröße zu klein
- mangelnde Verblindung
- verschiedene Begleitmedikamente (z. B. Doxycyclin, Hydroxychloroquin, Azithromycin, Zink, Kortikosteroide)
- Schweregrad von COVID-19 der Studienteilnehmer nicht (gut) beschrieben
- Messgrößen für die Studienergebnisse nicht klar definiert

Weiterhin unterscheiden sich die in die Analysen eingeschlossenen Studien hinsichtlich ihrer Einschlusskriterien, der Vergleichstherapie, der Dosierung von Ivermectin sowie der Dauer der Anwendung und ihren klinischen Endpunkten, was eine Bewertung der Ergebnisse (sowohl der einzelnen Studien als auch der Meta-Analysen) erschwert. Darüber hinaus wurden die meisten der eingeschlossenen Studien bisher nicht veröffentlicht und sind nur als ungeprüfte Vorveröffentlichung (Preprints) publiziert.

Die von Infectopharm erstellte Liste von „neuen“ Studien umfasst randomisierte, kontrollierte Studien, die zum größten Teil noch nicht abgeschlossen sind und/oder bei denen die Ergebnisse noch ausstehen. Das BfArM sieht die Anzahl der durchgeführten Studien mit Ivermectin als nicht aussagekräftig für den zu erwartenden Evidenzgewinn. Im Gegenteil ist bei nahezu allen aufgeführten Studien wieder mit Limitationen zu rechnen, welche die Interpretation der Ergebnisse erschweren dürfte.

Die von Infectopharm eingereichte „Case Series“ ist aus Sicht des BfArM vollkommen ungeeignet die Wirksamkeit von Ivermectin nachzuweisen, da neben den bereits zuvor zitierten Limitationen hier auch noch eine Vergleichsgruppe fehlt und die Ergebnisse nur äußerst rudimentär beschrieben sind. Die Darstellung erweckt zudem den Verdacht, dass hier eine nicht genehmigte klinische Prüfung durchgeführt wurde.

Die Stellungnahme der Firmen Infectopharm und Consilium GmbH und Pädia GmbH zur aktuellen Evidenz zum therapeutischen und prophylaktischen Einsatz von Ivermectin bei SARS-CoV-2 Infektionen / COVID-19 fasst die Evidenz zu Ivermectin aus Sicht der Firmen zusammen. Dieser kann sich das BfArM - wie oben ausgeführt - nicht anschließen. An einigen Stellen ist die Stellungnahme teilweise unrichtig und irreführend.

So hatten wir zur NIH Empfehlung bereits in unserem Bericht vom 25.01.2021 ausgeführt, dass diese lediglich den Wandel von einer negativen in eine neutrale (weder dafür noch dagegen) Empfehlung bedeutet und keine Empfehlung hin zu einer vermehrten Anwendung.

Weiterhin lautet die vollständige Rubrik, unter der die Arbeitsgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut Ivermectin einordnet, „potentiell wirksame Substanzen bisher ohne nachgewiesenen Nutzen in der Behandlung von COVID-19“. Die Arbeitsgruppe COVRIIN bewertet die Datenlage zu Ivermectin mit „niedriger Evidenzgrad wg. zahlreicher methodischer Limitationen der bisherigen Studien“ und empfiehlt den „Einsatz zur Therapie oder Prophylaxe nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien“.

Das BfArM sieht daher weiterhin die Anwendung von Ivermectin zur Prophylaxe sowie zur Behandlung von COVID-19 auf Basis der vorliegenden Daten (einschließlich Ergebnissen aus nicht kontrollierten Studien und Fallberichten) zum aktuellen Zeitpunkt als nicht hinreichend belegt an. Das BfArM erwartet darüber hinaus nicht, dass relevante Leitlinien in Kürze dahingehend geändert werden, dass der Einsatz von Ivermectin zur Prophylaxe oder Therapie von COVID-19 empfohlen wird. In der COVID-19 European Task Force der EMA wurde das Thema Ivermectin seit dem letzten Bericht (vom 25.01.2021) nicht thematisiert.

Weiterhin liegt kein Lieferengpass vor. Hinweise oder Angaben zu derzeitigen Beeinträchtigungen in der Verfügbarkeit liegen dem BfArM nicht vor. Die aktuelle durchgeführte Recherche kommt zu dem identischen Ergebnis wie im Bericht vom 25.01.2021.

Aktuell stehen zwei verkehrsfähige Arzneimittelzulassungen in Deutschland zur Verfügung:

Handelsname	Pharmazeutisches Unternehmen	Marktanteil	Verkehrsstatus
Driponin 3 mg Tabletten	Pädia GmbH	96,1 %	Arzneimittel wird derzeit in Verkehr gebracht
Scabioral 3 mg Tabletten	Pädia GmbH	3,9 %	Arzneimittel wird derzeit <u>nicht</u> in Verkehr gebracht. (Sunset-Clause Abmeldung 01.01.2020 - Ende Haltbarkeit am 31.01.2021)

Die Produkte Scabioral und Driponin der Firma Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH/Pädia GmbH sind - wie in der Stellungnahme beschrieben - die derzeit einzigen Ivermectin-Filmtabletten mit der Wirkstärke 3 mg auf dem deutschen Markt.

Am 11.02.2021 wurde jedoch ein sogenanntes dezentrales europäisches Zulassungsverfahren für Ivermectin Filmtabletten 3 mg der spanischen Firma Laboratorios Liconsa S.A. (NL/H/4914/01/DC) positiv abgeschlossen, an dem Deutschland, Frankreich und Niederlande beteiligt waren. Die Firma Laboratorios Liconsa S.A. könnte demnach in Kürze ebenfalls Ivermectin-Filmtabletten mit der Wirkstärke 3 mg auf dem deutschen Markt bringen.

Anlage 1 enthält konkrete Rechercheergebnisse zu den Verkaufszahlen von Ivermectin.

Prof. Dr. Karl Broich

Referenzen

1. Hill, A. et al., Preliminary meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection, 2021; DOI: 10.21203/rs.3.rs-148845/v1
2. Kory, P. et al., Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19, 2021; DOI: 10.31219/osf.io/wx3zn
3. Castaneda-Sabogal, A. et al., Outcomes of Ivermectin in the treatment of COVID-19: a systematic review and metaanalysis, 2021; DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250420>
4. Shouman, W. et al., Use of Ivermectin as a potential chemoprophylaxis for COVID-19 in Egypt: A randomized clinical trial, J Clin Diag Res, 2020; DOI:10.7860/JCDR/2020/46795.0000



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 17.02.2021

GESCHZ 10-2021-4824

Gespräch mit InfectoPharm am Mittwoch 17. Februar zu Ivermectin bei COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 16.02.21

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nachfolgend nehmen wir Stellung zu den eingereichten Unterlagen der Firmen INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH und Pädia GmbH, zur Evidenz des Einsatzes von Ivermectin bei SARS-CoV-2 Infektionen, vom 11. Februar 2021.

In dem Dokument „Aktuelle Evidenz zum therapeutischen und prophylaktischen Einsatz von Ivermectin bei SARS-CoV-2 Infektionen / COVID-19 zitiert die Firma Infectopharm erneut die Meta-Analyse von Hill et al., 2021¹. Zur mangelnden Aussagekraft dieser als Preprint veröffentlichten Meta-Analyse hatten wir bereits in unserem Bericht vom 25.01.2021 Stellung bezogen. Die Firma zitiert weiterhin den ebenfalls als Preprint erschienen Artikel von Kory et al., 2021, und der amerikanischen Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC) sowie einen Preprint von Casteneda-Sabogal et al.³, 2021.

Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen dieser beiden neuen Veröffentlichungen sind gegensätzlich. Der Review von Kory und der teils aggressiv Ivermectin bewerbenden FLCCC berichtet von teilweise phänomenalen Therapieerfolgen und schlussfolgert, dass die prophylaktische und frühe Anwendung von Ivermectin bei COVID-19 die höchstmögliche Empfehlungsstufe (A-Level) durch den NIH erhalten müsse.

Die Meta-Analyse von Casteneda-Sabogal hingegen sieht bei den bisher durchgeführten Studien ein hohes Risiko von Verzerrungen (Bias) und einen sehr geringen Grad an Sicherheit der vorliegenden Evidenz und schlussfolgert, dass unzureichende Hinweise für die Wirksamkeit der Anwendung von Ivermectin bei ambulanten oder hospitalisierten COVID-19 Patienten vorliegen.

Die meisten der bisher berichteten Studien, einschließlich derer, die den oben genannten Publikationen zu Grunde lagen (u. a. Shouman et al., 2020⁴), weisen unvollständige Informationen und erhebliche methodische Einschränkungen auf, die es schwierig machen, häufige Ursachen für Verzerrungen auszuschließen. Zu den Limitationen gehören die folgenden:

- Stichprobengröße zu klein
- mangelnde Verblindung
- verschiedene Begleitmedikamente (z. B. Doxycyclin, Hydroxychloroquin, Azithromycin, Zink, Kortikosteroide)
- Schweregrad von COVID-19 der Studienteilnehmer nicht (gut) beschrieben
- Messgrößen für die Studienergebnisse nicht klar definiert

Weiterhin unterscheiden sich die in die Analysen eingeschlossenen Studien hinsichtlich ihrer Einschlusskriterien, der Vergleichstherapie, der Dosierung von Ivermectin sowie der Dauer der Anwendung und ihren klinischen Endpunkten, was eine Bewertung der Ergebnisse (sowohl der einzelnen Studien als auch der Meta-Analysen) erschwert. Darüber hinaus wurden die meisten der eingeschlossenen Studien bisher nicht veröffentlicht und sind nur als ungeprüfte Vorveröffentlichung (Preprints) publiziert.

Die von Infectopharm erstellte Liste von „neuen“ Studien umfasst randomisierte, kontrollierte Studien, die zum größten Teil noch nicht abgeschlossen sind und/oder bei denen die Ergebnisse noch ausstehen. Das BfArM sieht die Anzahl der durchgeführten Studien mit Ivermectin als nicht aussagekräftig für den zu erwartenden Evidenzgewinn. Im Gegenteil ist bei nahezu allen aufgeführten Studien wieder mit Limitationen zu rechnen, welche die Interpretation der Ergebnisse erschweren dürfte.

Die von Infectopharm eingereichte „Case Series“ ist aus Sicht des BfArM vollkommen ungeeignet die Wirksamkeit von Ivermectin nachzuweisen, da neben den bereits zuvor zitierten Limitationen hier auch noch eine Vergleichsgruppe fehlt und die Ergebnisse nur äußerst rudimentär beschrieben sind. Die Darstellung erweckt zudem den Verdacht, dass hier eine nicht genehmigte klinische Prüfung durchgeführt wurde.

Die Stellungnahme der Firmen Infectopharm und Consilium GmbH und Pädia GmbH zur aktuellen Evidenz zum therapeutischen und prophylaktischen Einsatz von Ivermectin bei SARS-CoV-2 Infektionen / COVID-19 fasst die Evidenz zu Ivermectin aus Sicht der Firmen zusammen. Dieser kann sich das BfArM - wie oben ausgeführt - nicht anschließen. An einigen Stellen ist die Stellungnahme teilweise unrichtig und irreführend.

So hatten wir zur NIH Empfehlung bereits in unserem Bericht vom 25.01.2021 ausgeführt, dass diese lediglich den Wandel von einer negativen in eine neutrale (weder dafür noch dagegen) Empfehlung bedeutet und keine Empfehlung hin zu einer vermehrten Anwendung.

Weiterhin lautet die vollständige Rubrik, unter der die Arbeitsgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut Ivermectin einordnet, „potentiell wirksame Substanzen bisher ohne nachgewiesenen Nutzen in der Behandlung von COVID-19“. Die Arbeitsgruppe COVRIIN bewertet die Datenlage zu Ivermectin mit „niedriger Evidenzgrad wg. zahlreicher methodischer Limitationen der bisherigen Studien“ und empfiehlt den „Einsatz zur Therapie oder Prophylaxe nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien“.

Das BfArM sieht daher weiterhin die Anwendung von Ivermectin zur Prophylaxe sowie zur Behandlung von COVID-19 auf Basis der vorliegenden Daten (einschließlich Ergebnissen aus nicht kontrollierten Studien und Fallberichten) zum aktuellen Zeitpunkt als nicht hinreichend belegt an. Das BfArM erwartet darüber hinaus nicht, dass relevante Leitlinien in Kürze dahingehend geändert werden, dass der Einsatz von Ivermectin zur Prophylaxe oder Therapie von COVID-19 empfohlen wird. In der COVID-19 European Task Force der EMA wurde das Thema Ivermectin seit dem letzten Bericht (vom 25.01.2021) nicht thematisiert.

Weiterhin liegt kein Lieferengpass vor. Hinweise oder Angaben zu derzeitigen Beeinträchtigungen in der Verfügbarkeit liegen dem BfArM nicht vor. Die aktuelle durchgeführte Recherche kommt zu dem identischen Ergebnis wie im Bericht vom 25.01.2021.

Aktuell stehen zwei verkehrsfähige Arzneimittelzulassungen in Deutschland zur Verfügung:

Handelsname	Pharmazeutisches Unternehmen	Marktanteil	Verkehrsstatus
Driponin 3 mg Tabletten	Pädia GmbH	96,1 %	Arzneimittel wird derzeit in Verkehr gebracht
Scabioral 3 mg Tabletten	Pädia GmbH	3,9 %	Arzneimittel wird derzeit <u>nicht</u> in Verkehr gebracht. (Sunset-Clause Abmeldung 01.01.2020 - Ende Haltbarkeit am 31.01.2021)

Die Produkte Scabioral und Driponin der Firma Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH/Pädia GmbH sind - wie in der Stellungnahme beschrieben - die derzeit einzigen Ivermectin-Filmtabletten mit der Wirkstärke 3 mg auf dem deutschen Markt.

Am 11.02.2021 wurde jedoch ein sogenanntes dezentrales europäisches Zulassungsverfahren für Ivermectin Filmtabletten 3 mg der spanischen Firma Laboratorios Liconsa S.A. (NL/H/4914/01/DC) positiv abgeschlossen, an dem Deutschland, Frankreich und Niederlande beteiligt waren. Die Firma Laboratorios Liconsa S.A. könnte demnach in Kürze ebenfalls Ivermectin-Filmtabletten mit der Wirkstärke 3 mg auf dem deutschen Markt bringen.

Anlage 1 enthält konkrete Rechercheergebnisse zu den Verkaufszahlen von Ivermectin.

Prof. Dr. Karl Broich

Referenzen

1. Hill, A. et al., Preliminary meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection, 2021; DOI: 10.21203/rs.3.rs-148845/v1
2. Kory, P. et al., Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19, 2021; DOI: 10.31219/osf.io/wx3zn
3. Castaneda-Sabogal, A. et al., Outcomes of Ivermectin in the treatment of COVID-19: a systematic review and metaanalysis, 2021; DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250420>
4. Shouman, W. et al., Use of Ivermectin as a potential chemoprophylaxis for COVID-19 in Egypt: A randomized clinical trial, J Clin Diag Res, 2020; DOI:10.7860/JCDR/2020/46795.0000

ATC-Code / FA

Datum

Lieferengpassmeldungen eingegangen

Datum Ende LE

Grund für LE

Betroffener Hersteller

PNR

Marktanteile A

Alternativen

Versorgungsrelevant:

Versorgungskritisch:

Selbstverpflichtend:

Dauerhaft Meldepflichtig:

ICU

Auswahlliste Dokumente

Soolantra 10 mg/g Creme

DRIPONIN 3 mg Tabletten

Scabioral 3 mg Tabletten

Extrakt Darreichungsform

s.o.

Extrakt Antragsteller

Wert

Pädia GmbH

Galderma Laboratorium GmbH

Extrakt Hersteller Wirkstoff

Wert

Hovione PharmaScience Limited

Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co. Ltd.

(BS 2)

Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co. Ltd.

Lab-Service S.A. - Geschäftsstelle -

Anwendungsgebiete

2192429 - Soolantra 10 mg/g Creme

2195398 - Scabioral 3 mg Tabletten

2200613 - DRIPONIN 3 mg Tabletten

1/26/2021

Nein

ja, AA:p.o.

nein

ja, AA:p.o.

ja, AA:p.o.

nein

Creme

Galderma
Laboratorium
GmbH

2192429

Tablette

Pädia GmbH

2200613

Tablette

Pädia GmbH

2195398

Anzahl

2

1

Prozent

66.67

33.33

Anzahl

3

2

2

1

Prozent

100

66.67

66.67

33.33

Soolantra wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur topischen Behandlung von entzündlichen Läsionen der (papulopustulösen) Rosazea.

(Stand: 08.07.2020)

- Behandlung der gastrointestinalen Strongyloidiasis (Anguillulosis)
- Behandlung einer vermuteten oder diagnostizierten Mikrofilariämie bei Patienten mit einer durch Wuchereria bancrofti verursachten lymphatischen Filariose
- Behandlung der Skabies (verursacht durch Sarcoptes scabiei) bei Menschen. Die Behandlung ist gerechtfertigt, wenn die Skabies-Diagnose klinisch und/oder durch parasitologische Untersuchungen gesichert ist. Ohne eine gesicherte Diagnose stellt ein Pruritus allein keine Indikation dar.

Es sind die offiziellen Leitlinien zu beachten. Hierzu gehören in der Regel die Leitlinien der WHO, der Gesundheitsbehörden und der ärztlichen Fachgesellschaften.

(Stand: 24.02.2016)

- Behandlung der gastrointestinalen Strongyloidiasis (Anguillulosis).
- Behandlung einer vermuteten oder diagnostizierten Mikrofilariämie bei Patienten mit durch Wuchereria bancrofti verursachten lymphatischen Filariose.
- Behandlung der Skabies (verursacht durch Sarcoptes scabiei) beim Menschen. Die Behandlung ist gerechtfertigt, wenn die Diagnose der Skabies klinisch und/oder durch parasitologische Untersuchungen gesichert ist. Ohne eine gesicherte Diagnose stellt ein Pruritus allein keine Indikation dar.

Es sind die offiziellen Leitlinien zu beachten. Hierzu gehören in der Regel die Leitlinien der WHO und der Gesundheitsbehörden.

(Stand: 04.05.2018)

01_IVERMECTIN	TOTAL ZE MAT/11/2020 V%	TOTAL ZE Month/6/2020
	100	1,469.50
GALDERMA	87.1	1,309.50
PAEDIA HEPPENHEIM	11.9	158
INFECTOPHARM	0.9	1.9

AAA TABLETTEN	TOTAL ZE MAT/11/2020 V%	TOTAL ZE Month/12/2019
	100	214
PAEDIA HEPPENHEIM	92.6	133.6
INFECTOPHARM	7.4	80.4

TOTAL ZE M	TOTAL ZE M	TOTAL ZE M	TOTAL ZE M	TOTAL ZE Mont	TOTAL ZE MAT/1:
1,476.70	1,192.20	1,405.30	1,504.00	1,580.20	17,674.90
1,322.50	1,066.40	1,229.00	1,307.00	1,368.80	15,396.00
151.3	124	174.3	195.4	210.6	2,111.30
2.9	1.8	1.9	1.6	0.8	167.6

TOTAL ZE M	TOTAL ZE M	TOTAL ZE M	TOTAL ZE M	TOTAL ZE Mont	TOTAL ZE Month/
273.8	207.2	215	178.5	166	159.9
224.1	193.2	207.9	175.1	163.7	158
49.7	14	7.1	3.4	2.3	1.9

1/2020

TOTAL ZE Month/	TOTAL ZE M	TOTAL ZE M	TOTAL ZE M	TOTAL ZE Mont	TOTAL ZE MAT/1
154.2	125.8	176.2	197	211.4	2,279.00
151.3	124	174.3	195.4	210.6	2,111.30
2.9	1.8	1.9	1.6	0.8	167.6

.1/2020

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '117@bmg.bund.de' <117@bmg.bund.de>
'1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '11@bmg.bund.de'
<11@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
CC: <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED] farm.de>
Gesendet am: 04.08.2020 17:55:05
Betreff: Bericht: "Glenmark Pharmaceuticals: COVID19 - Phase-3-Studie mit Favipiravir"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 04.08.2020

GESCHZ 33.02-2020-86329

Glenmark Pharmaceuticals: COVID19 - Phase-3-Studie mit Favipiravir

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 117 BMG vom 31.07.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nachfolgend nehmen wir Stellung zu dem Erlass des BMG vom 31.07.2020.

In einer Pressemitteilung berichtet die Firma Glenmark von ‚Top-Line‘-Ergebnissen einer klinischen Phase-3-Studie mit dem Wirkstoff "Favipiravir" in der Behandlung von Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Schweregrad einer COVID-19 Erkrankung.

In dieser offenen, randomisierten, multizentrischen klinischen Studie wurde an 150 Patienten die Wirksamkeit und Sicherheit von Favipiravir plus unterstützender Standardbehandlung (Favipiravir-Behandlungsarm), im Vergleich zur alleinigen unterstützenden Standardbehandlung (Kontrollarm), evaluiert. Patienten erhielten Favipiravir-Tabletten 3.600 mg (1.800 mg BID) (Tag 1) + 1.600 mg (800 mg BID) (Tag 2 oder später) bis zu maximal 14 Tagen zusammen mit einer unterstützenden Standardbehandlung. Die Randomisierung wurde nach dem Schweregrad der Erkrankung in leicht (90 Patienten) und mittelschwer (60 Patienten) stratifiziert.

Die oben genannte Pressemitteilung beschreibt, dass die Ergebnisse der Phase-3-Studie eine nicht statistisch signifikante Verbesserung des primären Wirksamkeitsendpunkts Viruseliminierung, gemessen an der mittleren Zeit bis zum Ende der oralen Virausscheidung

im Favipiravir-Behandlungsarm im Vergleich zu denen im Kontrollarm, zeigten (Hazard Ratio 1,367 [95%CI 0,944,1,979]; $p=0,129$).

Als wichtigste sekundäre Endpunkte wurden folgende klinische Verbesserungen der Favipiravir-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe beschrieben:

- 40% schnelleres Erreichen der "klinischen Heilung", definiert als die Beurteilung der Normalisierung der klinischen Symptome - Temperatur, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz und Husten - durch den Arzt mit einer statistisch signifikanten Verkürzung der medianen Zeit bis zur klinischen Heilung im Favipiravir-Behandlungsarm (3 Tage [95%CI 3,0, 4,0]) im Vergleich zum Kontrollarm (5 Tage [95%CI 4,0,6,0]) (HR 1,749 [95% CI 1,096, 2,792]; $p=0,029$).
- 69,8% der Patienten im Favipiravir-Behandlungsarm erreichten bis zum 4. Tag eine klinische Heilung, was im Vergleich zu 44,9%, die im Kontrollarm beobachtet wurden, statistisch signifikant war ($p=0,019$).
- Unter den Patienten, die sich klinisch verschlechterten und eine Sauerstoffunterstützung benötigten, hatten diejenigen, die Favipiravir erhielten, eine längere mediane Zeit bis zur ersten Anwendung von Sauerstoff von 5 Tagen (95% CI 1,0,6,0) im Vergleich zu 2 Tagen (95% CI 1,0-4,0) im Kontrollarm.

Weiterhin wird berichtet, dass Favipiravir in der Studie gut vertragen wurde.

Die Studienergebnisse können aufgrund der unzureichend veröffentlichten Ergebnisse derzeit nur sehr eingeschränkt bewertet werden. Insbesondere fehlen elementare Informationen zu Studiendesign, relevanten demographischen Ausgangswerten, Krankheitscharakteristika, Begleitmedikation, und Methodik der Auswertung der Studienergebnisse, was die Bewertbarkeit der Studie stark einschränkt.

Studien mit nicht statistisch signifikanten Unterschieden im primären Endpunkt werden regulatorisch a priori als negative Studien bewertet. Dennoch könnten die positiven Daten der sekundären Endpunkte zumindest einen Hinweis darauf geben, dass sich in der untersuchten Kohorte von mild bis moderat an COVID-19 Erkrankten die Gabe von Favipiravir begünstigend auf den Erkrankungsverlauf ausgewirkt haben könnte. Allerdings bedingt das offene Studiendesign insbesondere in Kombination mit dem Endpunkt Beurteilung der Normalisierung der klinischen Symptome durch den Arzt ein relevantes Risiko für Verzerrungen.

Vor einer weitergehenden Einschätzung sollten die Veröffentlichung der Studienergebnisse abgewartet werden.

Hinsichtlich Ergebnissen aus anderen klinischen Prüfungen mit Favipiravir verweisen wir auf unsere Berichte vom 01.04., 07.04., 20.04., 03.06., 17.07. sowie 20.07.2020. Weitere relevante Studienergebnisse mit diesem Wirkstoff sind uns nicht bekannt.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 04.08.2020

GESCHZ 33,02-2020-86329

Glenmark Pharmaceuticals: COVID19 - Phase-3-Studie mit Favipiravir

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 117 BMG vom 31.07.20

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nachfolgend nehmen wir Stellung zu dem Erlass des BMG vom 31.07.2020.

In einer Pressemitteilung berichtet die Firma Glenmark von ‚Top-Line‘-Ergebnissen einer klinischen Phase-3-Studie mit dem Wirkstoff "Favipiravir" in der Behandlung von Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Schweregrad einer COVID-19 Erkrankung.

In dieser offenen, randomisierten, multizentrischen klinischen Studie wurde an 150 Patienten die Wirksamkeit und Sicherheit von Favipiravir plus unterstützender Standardbehandlung (Favipiravir-Behandlungsarm), im Vergleich zur alleinigen unterstützenden Standardbehandlung (Kontrollarm), evaluiert. Patienten erhielten Favipiravir-Tabletten 3.600 mg (1.800 mg BID) (Tag 1) + 1.600 mg (800 mg BID) (Tag 2 oder später) bis zu maximal 14 Tagen zusammen mit einer unterstützenden Standardbehandlung. Die Randomisierung wurde nach dem Schweregrad der Erkrankung in leicht (90 Patienten) und mittelschwer (60 Patienten) stratifiziert.

Die oben genannte Pressemitteilung beschreibt, dass die Ergebnisse der Phase-3-Studie eine nicht statistisch signifikante Verbesserung des primären Wirksamkeitsendpunkts Viruseliminierung, gemessen an der mittleren Zeit bis zum Ende der oralen Virausscheidung

im Favipiravir-Behandlungsarm im Vergleich zu denen im Kontrollarm, zeigten (Hazard Ratio 1,367 [95%CI 0,944,1,979]; $p=0,129$).

Als wichtigste sekundäre Endpunkte wurden folgende klinische Verbesserungen der Favipiravir-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe beschrieben:

- 40% schnelleres Erreichen der "klinischen Heilung", definiert als die Beurteilung der Normalisierung der klinischen Symptome - Temperatur, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz und Husten - durch den Arzt mit einer statistisch signifikanten Verkürzung der medianen Zeit bis zur klinischen Heilung im Favipiravir-Behandlungsarm (3 Tage [95%CI 3,0, 4,0]) im Vergleich zum Kontrollarm (5 Tage [95%CI 4,0,6,0]) (HR 1,749 [95% CI 1,096, 2,792]; $p=0,029$).
- 69,8% der Patienten im Favipiravir-Behandlungsarm erreichten bis zum 4. Tag eine klinische Heilung, was im Vergleich zu 44,9%, die im Kontrollarm beobachtet wurden, statistisch signifikant war ($p=0,019$).
- Unter den Patienten, die sich klinisch verschlechterten und eine Sauerstoffunterstützung benötigten, hatten diejenigen, die Favipiravir erhielten, eine längere mediane Zeit bis zur ersten Anwendung von Sauerstoff von 5 Tagen (95% CI 1,0,6,0) im Vergleich zu 2 Tagen (95% CI 1,0-4,0) im Kontrollarm.

Weiterhin wird berichtet, dass Favipiravir in der Studie gut vertragen wurde.

Die Studienergebnisse können aufgrund der unzureichend veröffentlichten Ergebnisse derzeit nur sehr eingeschränkt bewertet werden. Insbesondere fehlen elementare Informationen zu Studiendesign, relevanten demographischen Ausgangswerten, Krankheitscharakteristika, Begleitmedikation, und Methodik der Auswertung der Studienergebnisse, was die Bewertbarkeit der Studie stark einschränkt.

Studien mit nicht statistisch signifikanten Unterschieden im primären Endpunkt werden regulatorisch a priori als negative Studien bewertet. Dennoch könnten die positiven Daten der sekundären Endpunkte zumindest einen Hinweis darauf geben, dass sich in der untersuchten Kohorte von mild bis moderat an COVID-19 Erkrankten die Gabe von Favipiravir begünstigend auf den Erkrankungsverlauf ausgewirkt haben könnte. Allerdings bedingt das offene Studiendesign insbesondere in Kombination mit dem Endpunkt Beurteilung der Normalisierung der klinischen Symptome durch den Arzt ein relevantes Risiko für Verzerrungen.

Vor einer weitergehenden Einschätzung sollten die Veröffentlichung der Studienergebnisse abgewartet werden.

Hinsichtlich Ergebnissen aus anderen klinischen Prüfungen mit Favipiravir verweisen wir auf unsere Berichte vom 01.04., 07.04., 20.04., 03.06., 17.07. sowie 20.07.2020. Weitere relevante Studienergebnisse mit diesem Wirkstoff sind uns nicht bekannt.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
CC: '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 22.06.2021 16:15:35
Betreff: Bericht: "Haushaltsmittel Pandemiebereitschaftsverträge - Projekt des BfArM „Koordinierung der Produktion wichtiger Wirkstoffe“"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

11 BMG
53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 30.06.2021

GESCHZ 10-2021-29581

Haushaltsmittel Pandemiebereitschaftsverträge

Projekt des BfArM „Koordinierung der Produktion wichtiger Wirkstoffe“

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05/003 BMG vom 15.06.2021

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Da das BfArM nicht in der Entwicklung und/oder Produktion von Impfstoffen involviert ist,
erstatten wir Fehlanzeige.

Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

11 BMG
53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 30.06.2021

GESCHZ 10-2021-29581

Haushaltsmittel Pandemiebereitschaftsverträge

Projekt des BfArM „Koordination der Produktion wichtiger Wirkstoffe“

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05/003 BMG vom 15.06.2021

Berichtersteller/in:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Da das BfArM nicht in der Entwicklung und/oder Produktion von Impfstoffen involviert ist,
erstatten wir Fehlanzeige.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
CC: <32@bfarm.de>; 6 BfArM <6@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]; 51 <51@bfarm.de>; [REDACTED]
>
Gesendet am: 20.05.2020 14:46:51
Betreff: Bericht: "Identifizierung möglicher Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2 durch Computersimulation"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL

+49 (0)228 99 307-3219

FAX

+49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL

leitung@bfarm.de

INTERNET

www.bfarm.de

Bonn, 20.05.2020

GESCHZ

6-2020-71520

Identifizierung möglicher Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2 durch Computersimulation

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 BMG vom 15.05.2020

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf o. g. Erlass berichten wir wie folgt:

Zu den Virustatika Simeprevir, Paritaprevir, Grazoprevir und Velpatasvir, die primär in der Behandlung der chronischen Hepatitis C (HCV) zur Anwendung kommen bzw. vormals zur Anwendung gekommen sind, liegen keine Daten aus klinischen Prüfungen bei COVID-19 vor. Auch Daten aus Zellkultur-Experimenten mit SARS-CoV-2, die eine antivirale Aktivität der Substanzen *in vitro* bestätigen, konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

Zu Loniflavon, einem Inhaltsstoff aus *Lonicera japonica* konnten keine Daten aus klinischen Prüfungen bei COVID-19 gefunden werden. Bei Loniflavon handelt es sich um ein Biflavonoid, für welches keine Zulassung existiert. Zubereitungen der Pflanze (Stängel, Blüten etc.) werden in China seit Jahrhunderten medizinisch verwendet (vor allem auch in Kombinationen). Auch z. B. in der koreanischen Volksmedizin finden Zubereitungen der Pflanzenteile Verwendung.

Der Übersichtsartikel von Li *et al.* aus 2020 (*Lonicerae japonicae flos* and *Lonicerae flos*: a systematic review of ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology. *Phytochem Rev.* 22 :1-61; doi: 10.1007/s11101-019-09655-7) und die Publikation von Yang *et al.* aus 2017 (Systematic review for geo-authentic *Lonicerae Japonicae Flos*. *Front Med.* 11(2): 203-213; doi: 10.1007/s11684-017-0504-0) verweisen darauf, dass Zubereitungen der Pflanze (aus den Blüten) in der Behandlung von SARS und Influenza A in den Jahren 2003 und 2009 verwendet wurde.

Die Originalliteratur dazu (Jiao SG. Research and comprehensive utilization of honeysuckle. Qilu Pharm Aff (Qilu Yao Shi) 2009; 28(8): 487–489) ist nur in Chinesisch publiziert. Aus der Publikation der Universität Mainz geht hervor, dass Loniflavon rein theoretisch als das für die Verwendung von *Lonicera japonica* z. B. bei viralen Erkrankungen in Asien verantwortliche Molekül errechnet wurde. Pharmakologische Belege dazu liegen nicht vor.

Die hier verwendete Methodik der quantitativen Struktur-Wirkungs-Beziehung Analyse (QSAR) ist ein in der Arzneistoffentwicklung sehr häufig eingesetztes Verfahren, um per computergestützter Hochdurchsatz-Identifizierung Hinweise auf pharmakologisch aktive Substanzen zu erhalten (Neves *et al.*, QSAR-Based Virtual Screening: Advances and Applications in Drug Discovery Front. Pharmacol., 13 November 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.01275).

Die Herangehensweise und die Ergebnisse der Arbeitsgruppe sind nachvollziehbar und spiegeln den neusten Stand der Wissenschaft wider. Eine Wirksamkeit der identifizierten Substanzen beim Menschen muss jedoch durch nachfolgende *In-vitro*- und anschließende *In-vivo*-Tests belegt werden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass für die fünf genannten Substanzen derzeit weder präklinische noch klinische Daten zur möglichen Wirksamkeit bei COVID-19 vorliegen. Vor Aufsetzen klinischer Prüfungen im Kontext von COVID-19 sollten dringend zuvor entsprechende Experimente in geeigneten Zellkulturmodellen durchgeführt werden, um nachzuweisen, ob die im Computer-Model postulierte antivirale Aktivität sich auch *in-vitro* bestätigt. Bei diesen Experimenten sollte darüber hinaus auch abgeschätzt werden, ob die in den *In-vitro*-Experimenten ermittelten EC50-Konzentrationen bei einer Anwendung am Menschen auf der Basis von pharmakokinetischen Abschätzungen mit den zugelassenen Dosierungen der betreffenden Substanzen auch erreicht werden können.



Prof. Dr. Karl Broich



Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL

+49 (0)228 99 307-3219

FAX

+49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL

leitung@bfarm.de

INTERNET

www.bfarm.de

Bonn, 20.05.2020

GESCHZ

6-2020-71520

Identifizierung möglicher Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2 durch Computersimulation

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 BMG vom 15.05.2020

Berichtersteller/in:

[REDACTED]

Bezugnehmend auf o. g. Erlass berichten wir wie folgt:

Zu den Virustatika Simeprevir, Paritaprevir, Grazoprevir und Velpatasvir, die primär in der Behandlung der chronischen Hepatitis C (HCV) zur Anwendung kommen bzw. vormals zur Anwendung gekommen sind, liegen keine Daten aus klinischen Prüfungen bei COVID-19 vor. Auch Daten aus Zellkultur-Experimenten mit SARS-CoV-2, die eine antivirale Aktivität der Substanzen *in vitro* bestätigen, konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

Zu Loniflavon, einem Inhaltsstoff aus *Lonicera japonica* konnten keine Daten aus klinischen Prüfungen bei COVID-19 gefunden werden. Bei Loniflavon handelt es sich um ein Biflavonoid, für welches keine Zulassung existiert. Zubereitungen der Pflanze (Stängel, Blüten etc.) werden in China seit Jahrhunderten medizinisch verwendet (vor allem auch in Kombinationen). Auch z. B. in der koreanischen Volksmedizin finden Zubereitungen der Pflanzenteile Verwendung.

Der Übersichtsartikel von Li *et al.* aus 2020 (*Lonicerae japonicae flos* and *Lonicerae flos*: a systematic review of ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology. *Phytochem Rev.* 22 :1-61; doi: 10.1007/s11101-019-09655-7) und die Publikation von Yang *et al.* aus 2017 (Systematic review for geo-authentic *Lonicerae Japonicae Flos*. *Front Med.* 11(2): 203-213; doi: 10.1007/s11684-017-0504-0) verweisen darauf, dass Zubereitungen der Pflanze (aus den Blüten) in der Behandlung von SARS und Influenza A in den Jahren 2003 und 2009 verwendet wurde.

Die Originalliteratur dazu (Jiao SG. Research and comprehensive utilization of honeysuckle. Qilu Pharm Aff (Qilu Yao Shi) 2009; 28(8): 487–489) ist nur in Chinesisch publiziert. Aus der Publikation der Universität Mainz geht hervor, dass Loniflavon rein theoretisch als das für die Verwendung von *Lonicera japonica* z. B. bei viralen Erkrankungen in Asien verantwortliche Molekül errechnet wurde. Pharmakologische Belege dazu liegen nicht vor.

Die hier verwendete Methodik der quantitativen Struktur-Wirkungs-Beziehung Analyse (QSAR) ist ein in der Arzneistoffentwicklung sehr häufig eingesetztes Verfahren, um per computergestützter Hochdurchsatz-Identifizierung Hinweise auf pharmakologisch aktive Substanzen zu erhalten (Neves *et al.*, QSAR-Based Virtual Screening: Advances and Applications in Drug Discovery Front. Pharmacol., 13 November 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.01275).

Die Herangehensweise und die Ergebnisse der Arbeitsgruppe sind nachvollziehbar und spiegeln den neusten Stand der Wissenschaft wider. Eine Wirksamkeit der identifizierten Substanzen beim Menschen muss jedoch durch nachfolgende *In-vitro*- und anschließende *In-vivo*-Tests belegt werden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass für die fünf genannten Substanzen derzeit weder präklinische noch klinische Daten zur möglichen Wirksamkeit bei COVID-19 vorliegen. Vor Aufsetzen klinischer Prüfungen im Kontext von COVID-19 sollten dringend zuvor entsprechende Experimente in geeigneten Zellkulturmodellen durchgeführt werden, um nachzuweisen, ob die im Computer-Model postulierte antivirale Aktivität sich auch *in-vitro* bestätigt. Bei diesen Experimenten sollte darüber hinaus auch abgeschätzt werden, ob die in den *In-vitro*-Experimenten ermittelten EC50-Konzentrationen bei einer Anwendung am Menschen auf der Basis von pharmakokinetischen Abschätzungen mit den zugelassenen Dosierungen der betreffenden Substanzen auch erreicht werden können.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
<1@bmg.bund.de>; <11@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 34 <34@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 22
<22@bfarm.de>; 2 BfArM <2@bfarm.de>; 92
CC: <92@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED] farm.de>; 9 BfArM <9@bfarm.de>; 54
<54@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED] bfarm.de>; 5 BfArM <5@bfarm.de>
Gesendet am: 04.08.2022 10:08:21
Betreff: Bericht: Immunadsorption (IA) und hyperbarer
Sauerstofftherapie (HBOT)

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 04.08.2022

GESCHZ 3.01-2022-36790

IA und HBOT

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 - 40900 BMG vom 15.07.22

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wir nehmen wie folgt Stellung zu den Publikationen zu Immunadsorption (IA) und hyperbarer Sauerstofftherapie (HBOT) bezüglich der statistischen Aussagekraft und klinischen Relevanz.

1. Immunadsorption (IA):

Bei der Studie von Tölle et al. 2020 handelt es sich um eine Folgestudie an 5 Patienten, die bereits in der Studie von Scheibenbogen et al. 2018 (n=10 Patienten) wegen eines post-infektiösen Chronischen Erschöpfungssyndroms/Myalgische Enzephalomyelitis (CFS/ME) mittels Immunadsorption (IA) behandelt wurden. Beide Studien wurden vor der COVID-19 Pandemie durchgeführt.

Kurzbeschreibung der Studie von Scheibenbogen et al. 2018

Immunoabsorption to remove β 2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME

10 Patienten mit postinfektiösem CFS/ME und erhöhten β 2-Autoantikörpern wurden mit IA mit einer IgG-bindenden Säule für 5 Tage behandelt. Die Patienten wurden in der Ambulanz für

Immundefekte am Institut für Medizinische Immunologie an der Charité Berlin zwischen 2014 und 2016 diagnostiziert. Die Diagnose CFS/ME basierte auf den Internationalen Konsensus Kriterien für ME (Kanadische Konsensus Kriterien, Carruthers et al. 2011) und dem Ausschluss anderer medizinischer oder neurologischer Erkrankungen, die Müdigkeit verursachen können. Weitere Voraussetzungen für die Aufnahme in die Studie waren der durch die Infektion ausgelöste Ausbruch der Krankheit, der Schweregrad der Krankheit nach der Bell Skala von ≤ 50 von 100 (Bell 1995) und erhöhte $\beta 2$ -Antikörperwerte. Informationen zu den zugrundeliegenden Infektionskrankheiten, Komorbiditäten und Begleittherapien fehlen. Der Beginn von CFS/ME weist eine große Variabilität auf und lag bis zu 16 Jahre zurück.

Die IA wurde mit Globaffin®-Säulen (Fresenius) durchgeführt. Bei der Globaffin®-Säule von Fresenius handelt es sich um einen synthetischen Breitband-Immunadsorber. Der Immunadsorber weist eine starke Bindungsaffinität speziell zu IgG-Antikörpern der Subklassen 1, 2 und 4 auf. Mit geringerer Affinität werden IgG der Subklasse 3 sowie bestimmte IgM- und IgA-Antikörper gebunden. Immunglobuline und Immunkomplexe werden selektiv und effizient entfernt, während sich das Doppeladsorbersystem wiederholt während einer laufenden Behandlung regeneriert. Die IA wurde in 5 Zyklen an den Tagen 1 ± 3 und 6 ± 7 mit 2- bis 2,5-fach gefilterten Plasmavolumen durchgeführt. Nach dem 5. IA-Zyklus erhielten alle Patienten 25 g IgG i.v. (Octagam, Octapharma). Die Patienten wurden bis zu 12 Monate nachbeobachtet.

Vor der IA hatten alle Patienten erhöhte Antikörper gegen $\beta 2$, außerdem 7 Patienten gegen $\beta 1$ -adrenerge Rezeptoren und 6 Patienten sowohl gegen M3- als auch gegen M4-Acetylcholinrezeptoren.

Folgende Parameter wurden zu Baseline, während der IA und 3 und 6 Monate nach Behandlung erhoben: $\beta 1$ -, $\beta 2$ -, M3- und M4-IgG, gesamt-IgG, Tetanus-IgG, und Pneumokokken-IgG, Fatigue-Symptom-Skala (visuelle Analogskala nach Fluge et al. 2011) und FACT-F (Cella 1997), Muskelkraft (pinch dynamometer) sowie periphere arterielle Tonometrie (PAT). Außerdem wurde die Zahl der gelaufenen Schritte mit einem Aktivitätstracker gemessen.

Statistische Methoden

Statistische Datenanalysen wurden mit der Software GraphPad Prism 6.0 durchgeführt. Es wurden nichtparametrische statistische Methoden verwendet. Die Verteilung kontinuierlicher Variablen wurden mittels Median und Interquartil Range (IQR) beschrieben. Vergleiche zwischen zwei unabhängigen Gruppen erfolgten mit dem Mann-Whitney-U-Test oder Fisher's exaktem Test, Vergleiche zwischen zwei abhängigen Gruppen wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Ein zweiseitiger p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Eine Multiplizitätsadjustierung erfolgte nicht. Alle Analysen sind als rein explorativ anzusehen.

Ergebnisse

Die β 1- und β 2-IgG-Werte waren im Monat 6 im Vergleich zum Zeitpunkt vor Behandlung bei 9 von 10 Patienten signifikant niedriger. Im Gegensatz dazu sind die Gesamt-IgG-Spiegel und die spezifischen IgG-Spiegel gegen Tetanus- und Pneumokokken-Polysaccharid nach 3 und 6 Monaten unverändert geblieben. Der langfristige Rückgang der Autoantikörperkonzentrationen im Gegensatz zu Gesamt-IgG und Tetanus- und Pneumokokken-IgG wird von den Autoren durch eine verstärkte B-Zell-Differenzierung mit einer höheren Apoptoserate der autoreaktiven B-Zellen und dem konsekutiven Verlust von kurzlebigen autoreaktiven Plasmazellen erklärt (Loebel et al. 2016).

Klinische Ergebnisse wurden nur für 9 Patienten gezeigt. Es ist unklar, warum die Daten eines Patienten nicht verfügbar waren. Eine rasche Besserung verschiedener Symptome (Fatigue, Konzentration, Muskelschmerz, Immunsymptome wie schmerzhafte Lymphknoten, Halsschmerzen, grippeähnliche Symptome) wurde von 7 von diesen 9 Patienten während der IA berichtet. Allerdings erholte sich keiner der Patienten vollständig, und bei 5 Patienten verschlimmerte sich die Müdigkeit gegen Ende der Behandlung, obwohl sich die anderen Symptome (Patienten 1, 5, 6, 7 und 8) verbesserten. Im Langzeitverlauf berichteten drei Patienten über eine Verbesserung der Fatigue (Fatigue-Symptom-Skala und FACT-F) für mindestens 12 Monate. Alle anderen Patienten zeigten sehr variable Verläufe mit zum Teil nur kurzen Verbesserungen und intermittierenden Verschlechterungen im Beobachtungszeitraum. In 4 Patienten war die Verbesserung nur von kurzer Dauer und die Symptome kehrten nach 1-6 Wochen wieder. Zwei von diesen Patienten verbesserten sich wieder für mehrere Monate nach initialer vorübergehender Verschlechterung. Funktionale Endpunkte wie Muskelkraft und periphere arterielle Tonometrie zeigten keine Verbesserung und korrelierten nicht mit den anderen Symptomen, wohingegen die Zahl der Schritte als Zeichen der Aktivität mit einer Verbesserung der Fatigue Symptome korrelierte.

Bewertung

Bei der Studie handelt es sich um eine unkontrollierte Fallstudie an Patienten mit CFS/ME nach nicht näher bezeichneter Infektion, um den Verlauf von Antikörpern und Symptomen während und nach der IA Therapie zu dokumentieren. Die statistischen Methoden sind für diese kleine explorative Pilotstudie adäquat, erlauben aber keine konfirmatorischen Aussagen. Eine rasche Erniedrigung von β 2-IgG wurde in 9 von 10 Patienten gezeigt. Allerdings erscheint der kausale Zusammenhang zwischen Immunadsorption mit der langfristigen Erniedrigung von β 2-IgG Level nach 6 Monaten fraglich, da 3 Monate nach der Therapie die β 2-IgG Level bereits wieder das Vortherapie-Niveau erreicht hatten. Eine Verbesserung in unterschiedlichen klinischen Symptomen wurde bei 7 Patienten gezeigt, von denen drei Patienten auch im Langzeitverlauf eine Verbesserung der Fatigue-Symptome aufwiesen. Fünf Patienten hatten eine Verschlechterung der Fatigue und einen fluktuierenden Verlauf. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass es eine gewisse Assoziation zwischen β 2-Spiegeln und klinischem Verlauf gibt,

kommen jedoch auch selbst zu dem Schluss, dass die Studie keine Evidenz bietet, dass die Entfernung des β 2-IgG selbst zu einer Verbesserung der Krankheit führte, da andere, noch unbekannte Autoantikörper vorhanden sein könnten. Außerdem sind β 2 Antikörper nicht spezifisch für CSF/ME, sondern wurden auch bei verschiedenen anderen Krankheiten wie Herzrhythmusstörungen, chronisches regionales Schmerzsyndrom oder posturale Tachykardie als erhöht nachgewiesen. Auch ein positiver immunmodulatorischer Effekt der IgG Substitution am Ende der IA Zyklen auf den klinischen Verlauf kann nicht ausgeschlossen werden (Perez et al. 2017).

Die Studie hat den Charakter einer Pilotstudie, die zwar eine Rationale für eine mögliche Wirksamkeit einer Immunadsorption bei postinfektionsbedingtem CFS/ME bietet, aber keine Evidenz. Größere kontrollierte klinische Studien zur IA sind notwendig, um stichhaltigere Daten für die Wirksamkeit von IA bei CFS/ME zu erhalten.

Kurzbeschreibung der Studie von Tölle et al. 2020

Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Efficacy of Repeat Immunoabsorption

Fünf der 10 CFS/ME-Patienten aus der Studie von Scheibenbogen et al. 2018, bei denen sich eine klinische Verbesserung nach einer fünftägigen IA zeigte, wurden in der aktuellen Studie etwa zwei Jahre später mit einem modifizierten IA-Protokoll behandelt. Diese Patienten hatten eine vorübergehende oder langanhaltende Verbesserung der klinischen Symptome nach der ersten IA-Therapie. Alle Patienten erfüllten die kanadischen Konsensus Kriterien für ME (Carruthers et al. 2011), hatten erhöhte β 2AR-AB-Spiegel und einen durch eine Infektion ausgelösten Krankheitsausbruch. Vor IA1 litten alle Patienten unter schwerer Erschöpfung und Unwohlsein nach Belastung Grad 6-10 (0 keine, 10 schwerste Symptome) und unter Konzentrationsstörungen der Grade 4-10, Muskelschmerzen (n = 4) und immun-assoziierten Symptomen wie Halsschmerzen, grippeähnlichen Symptomen und schmerzenden Lymphknoten. Zwei Jahre später, vor der IA2, hatte sich die Gesamtbewertung der Symptome bei drei der fünf Patienten (Patient 2, 4 und 5) verbessert, bei Patient 6 war er ähnlich und bei Patient 8 etwas schlechter. Weitere Angaben, warum gerade diese Patienten ausgewählt wurden, finden sich nicht. Ebenfalls gibt es keine Angaben über die zugrundeliegende Infektionskrankheit oder in der Zwischenzeit erfolgte Begleittherapien und Komorbiditäten.

Nach der Beobachtung aus der Studie von Scheibenbogen et al. 2018, dass IA auch Fatigue verschlechtern kann, wurde in dieser Folgestudie ein modifiziertes IA Schema verwendet (verlängerter Behandlungszeitraum von 9 Tage statt 8 Tage und reduzierter IgG Applikation nach der IA). IA wurde an Tag 1, 2, 4, 6 und 8 mit Globaffin®-Säulen (Fresenius) durchgeführt. Nach dem 5. IA-Zyklus erhielten alle Patienten 10 g statt 25 g IgG i.v. (Octagam, Octapharma), um die IgG Plasmaspiegel nach dem finalen IA Zyklus zu substituieren. Die Patienten wurden bis zu 12 Monate nachbeobachtet.

Die Studie verwendete im wesentlichen dieselben Bestimmungen von Antikörpern und klinischen Endpunkten und Scores wie die Vorstudie. β AR-/ β 2AR-AB und M3AR-/M4AR-AB wurden mit der ELISA-Technologie der CellTrend GmbH (Luckenwalde, Deutschland) bestimmt, wie in der früheren Studie. Gesamtserum IgG, IgA, IgM, Albumin und Fibrinogen wurden im Diagnostik-Labor der Charité (Labor Berlin GmbH, Berlin, Deutschland) bestimmt.

Die statistischen Methoden sind vergleichbar mit den in der Vorstudie verwendeten Methoden und weisen die gleichen Limitationen auf.

Ergebnisse

Vor der IA-Behandlung lagen die Gesamt-IgG-Werte bei allen Patienten im Normalbereich (Median 9,85 g/L, Range 8,99 bis 13,26 g/L). Wie erwartet waren die absoluten IgG-Werte bereits nach der ersten IA stark reduziert, wobei der IgG-Mindestwert nach der vierten IA erreicht wurde (Median 0,95, Range 0,64 bis 1,68 g/L). Die absoluten Werte der Autoantikörper waren vergleichbar reduziert. Die IgA- und IgM-Werte veränderten sich nicht signifikant.

Der Verlauf der Symptome war bei IA2 ähnlich wie bei IA1. Bei den Patienten 2 und 8 kam es während der IA2 zu einer raschen Besserung aller Symptome. Bei Patient 4 besserten sich die Muskelschmerzen und die Immunsymptome. Bei Patientin 5 verschwanden die Muskelschmerzen während der IA und die kognitiven und immunologischen Symptome verbesserten sich leicht, während sich die Fatigue verschlimmerte. Patientin 6, die während der IA1 eine kurzfristige Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten zeigte, hatte während der IA2 keine Verbesserung. Bei den Patienten 5, 6 und 8 kam es nach der IgG-Infusion am achten Tag zu einer vorübergehenden Verschlimmerung der Symptome. Der Verlauf der Symptome in den 12 Monaten nach der IA2 war bei allen Patienten ähnlich wie nach der IA1. Die Patienten 2, 4 und 5 zeigten erneut eine anhaltende Verbesserung der Symptome über zehn bis 12 Monate, wenn auch mit einigen Schwankungen. Bei Patientin 8 kam es sechs Monate lang zu einer deutlichen Verbesserung. Im sechsten Monat stellte sich jedoch eine Verschlechterung ein. Die Patientin zog es vor, sich statt einer erneuten IA Behandlung im neunten Monat in ihrem örtlichen Krankenhaus einer Plasmapherese zu unterziehen, wodurch die Symptome wiederum fast vollständig verschwanden. Bei Patientin 6, die während der IA1-Behandlung eine zweimonatige Besserung mit anschließender Verschlechterung erfuhr, kam es unter der IA2-Behandlung zu einer sofortigen Verschlechterung. Auch der FACT-F Fragebogen zeigte einen ähnlichen Verlauf wie bei IA1. Was die Verträglichkeit betrifft, so verschlechterte sich die Müdigkeit bei drei der fünf Patienten während IA1 ab Tag 6, bei zwei Patienten jedoch auch während IA2 deutlich.

Bewertung

Im Vergleich zum IA1 Protokoll führte auch das IA2 Protokoll zu einer vergleichbaren Reduktion von IgG- und Autoantikörperkonzentrationen. Im klinischen Verlauf kam es aber trotz eines modifizierten IA Schemas mit größeren Abständen zwischen den einzelnen IA Prozeduren bei zwei der Patienten zu einer deutlichen Verschlechterung der Fatigue. Bezüglich der anderen

Symptome (Kognition, Muskelschmerz, Immunsymptome) war der Verlauf mit IA1 vergleichbar. Auch nach IA2 korrelierte die Zahl der Schritte als Zeichen der Aktivität mit einer Verbesserung der Fatigue Symptome.

Obwohl diese kleine unkontrollierte Studie an 5 Patienten ähnliche Verläufe wie in der Vorstudie zeigte, kann diese Studie nicht als konfirmatorische Studie („confirmational study in 5 patients“) für die IA Methode zur Behandlung von CFS/ME nach Infektionen bezeichnet werden. Abgesehen davon scheint das Applikationsschema nicht in erster Linie für die Verschlechterung von Fatigue bei einzelnen Patienten unter IA verantwortlich zu sein. Die Interpretation der Verläufe einzelner Patienten nach wiederholter IA ist schwierig, da der Gesamtzustand vor IA2 der 5 Patienten nicht vergleichbar war mit dem Zustand vor IA1 und es keine Kontrollgruppe gibt. Ob die Verbesserung bei 3 Patienten nach 2 Jahren zu Baseline vor IA2 auf einen Langzeiteffekt von IA1 zurückzuführen ist, ist ebenfalls nicht interpretierbar, da nichts über die in der Zwischenzeit erfolgte Begleitmedikation oder Komorbiditäten oder auch die zugrundeliegende Infektionskrankheit bekannt ist. Für die Wirksamkeit einer Plasmapherese kann durch das Ansprechen bei einer Patientin ebenfalls keine valide Schlussfolgerung gezogen werden. Da IA auch das Gesamt IgG reduziert, kann auch diese Studie keine Evidenz dafür liefern, dass die Reduzierung von β 2IgG selbst für die klinische Verbesserung von einzelnen Patienten verantwortlich ist. β 2 Antikörper sind nicht spezifisch für CFS/ME und verschiedene andere Autoantikörper wurden bei CFS/ME beschrieben (Sotzny et al. 2018). Aufgrund der geringen Dosis der IgG-Substitution am Ende von IA2 ist zumindest ein immunmodulatorischer Behandlungseffekt von IgG unwahrscheinlich.

Zusammenfassend hat auch diese Studie den Charakter einer Pilotstudie und liefert trotz eines plausiblen Mechanismus letztendlich keine Evidenz dafür, dass IA in CSF/ME wirksam ist.

Schlussfolgerung:

Immunoabsorption wird in Deutschland mit der Zweckbestimmung Behandlung von Patienten mit Autoantikörpern angewandt. Die Immunadsorption wird bei autoimmunvermittelten Erkrankungen und anderen Indikationen mit guter Evidenz eingesetzt. Die beiden Pilotstudien könnten auf einen möglichen Beitrag von Autoimmunmechanismen zur Pathophysiologie von CFS/ME hindeuten. Der enge zeitliche Zusammenhang der Besserung verschiedener Symptome in einigen Patienten der beiden Studien könnte für eine Wirksamkeit der IA und einer möglichen Rolle von Autoantikörpern bei CFS/ME sprechen, wohingegen der fluktuierende Symptomverlauf der Patienten eher gegen eine Wirksamkeit spricht. Das größte Problem dieser Studien ist daher neben ihrer geringen Größe das Fehlen eines Vergleichsarms. Insgesamt haben diese sehr kleinen Studien mit wenig charakterisierten Patienten nur sehr begrenzte Aussagekraft hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz. Größere kontrollierte klinische Studien zur IA sind notwendig, um stichhaltigere Daten für die Wirksamkeit und den genauen Wirkmechanismus von IA bei CFS/ME zu erhalten. Die Pilotstudien lassen keinen Rückschluss

darüber zu, ob die gezeigten Ergebnisse auf andere Indikationen (z.B. LONG-COVID) übertragbar sind.

Die IA zum jetzigen Zeitpunkt als Option für eine Kombination mit B-Zell-Depletionstherapien zur Verkürzung der Latenz auf ein Ansprechen auf eine solche Therapie zu sehen, ist verfrüht. Bevor eine solche invasive Therapie zur Therapie von CFS/ME untersucht wird, sollte die Wirksamkeit und der genaue Wirkmechanismus von IA in größeren kontrollierten Studien nachgewiesen werden. Weiterhin erscheint es aufgrund der geringen Verfügbarkeit von IA nicht praktikabel in der klinischen Regelversorgung CFS/ME Patienten über Erfolge bei der IA für B-Zell-Depletionstherapien zu selektionieren.

2. Hyperbare Sauerstoff Therapie (HBOT)

Kurzbeschreibung der Studie von Zilbermann-Iskovich et al. 2022

Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial

Es handelte sich um eine explorative, randomisierte, doppelblinde, scheinkontrollierte Phase-II-Studie an 73 Patienten mit persistierenden Symptomen mindestens 3 Monate nach einer bestätigten COVID-19-Infektion. Eine bestätigte Infektion wurde durch einen positiven PCR-Test für COVID-19 zusammen mit klinischen Anzeichen und Symptomen einer akuten Infektion festgestellt. Persistierende kognitive Verschlechterung mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität wurde als Einschlusskriterium definiert. Wie genau die persistierende Beeinträchtigung nach COVID-19-Infektion erhoben wurde, ist nicht beschrieben.

Von den 79 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, zogen 6 Patienten ihre Einwilligung zurück oder schieden wegen mangelnder Compliance, eines persönlichen Ereignisses oder einer zwischenzeitlich aufgetretenen Erkrankung aus. Insgesamt 36 Patienten aus jeder Gruppe (1:1-Randomisierung) erhielten entweder die HBOT oder die Scheinintervention und wurden analysiert. Das Protokoll umfasste 40 tägliche Sitzungen, fünf Sitzungen pro Woche innerhalb eines zweimonatigen Zeitraums in einer Starmed-2700-Kammer mit mehreren Plätzen (HAUX, Deutschland). Die Studie wurde vom 14. Dezember 2020 bis zum 27. Dezember 2021 im Shamir Medical Center (SMC), Israel, durchgeführt. Bewertungen der Endpunkte wurden 1-3 Wochen nach der letzten HBOT vorgenommen.

Der primäre Endpunkt der Studie war eine Bewertung der kognitiven Gesundheit, die mit der computergestützten kognitiven Testbatterie NeuroTrax durchgeführt wurde, die aus sechs kognitiven Tests besteht: Verbales Gedächtnis, nonverbales Gedächtnis, Go-no-go-Test, Stroop-Test, gestufter Informationsverarbeitungstest und Fangspiel. Getestet wurden verschiedene Aspekte der Gehirnleistung, darunter Gedächtnis, Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und motorische Fähigkeiten. Die kognitiven Werte wurden auf Alter, Geschlecht und Bildungsniveau normiert.

Folgende sekundäre Endpunkte wurden verwendet: MRT-Untersuchungen des Gehirns mit verschiedenen Techniken, die im Anhang der Publikation beschrieben werden, Short Form-36 (SF-36) zur Bewertung der Lebensqualität, der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) zur Bewertung der Schlafqualität, das Brief Symptom Inventory (BSI-18) zur Bewertung der psychischen Belastung auf der Grundlage von drei Unterskalen: Depression, Angst und Somatisierung, und das Brief Pain Inventory (BPI) zur Messung der Schmerzintensität und -auswirkung. Auch der Geruchs- und Geschmackssinn wurde untersucht. Ersterer wurde mit dem Sniffin' Sticks Test (Burghardt, Wedel, Deutschland) alters- und geschlechtsspezifisch standardisiert. Letzterer wurde mit einem Geschmacksstreifentest (Burghardt, Wedel, Deutschland) bewertet, der vier Geschmacksrichtungen umfasste: bitter, sauer, salzig und süß. Außerdem wurden Lungenfunktionsmessungen durchgeführt und Blutproben entnommen.

Statistische Methoden

Kontinuierliche Daten werden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen (SD) angegeben. Es wurden zweiseitige unabhängige t-Tests durchgeführt, um die Variablen zwischen den Gruppen zu vergleichen, wenn die Normalitätsannahme gemäß einem Kolmogorov-Smirnov-Test erfüllt war. Die Nettoeffektgrößen wurden anhand der als Cohen's d ausgedrückten Effektstärke bewertet, die definiert ist als die mittlere Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert nach der Scheinbehandlung abzüglich der mittleren Verbesserung nach der HBOT, geteilt durch die gepoolte Standardabweichung des zusammengesetzten Scores. Für eine bessere Beurteilung des eigentlichen Behandlungseffektes wäre eine Angabe der Behandlungsunterschiede selbst einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle wünschenswert gewesen, welche allerdings fehlen. Um den Effekt der HBOT zu bewerten, wurde ein gemischtes ANOVA-Modell mit wiederholten Messungen verwendet. Der Behandlungsunterschied für die Differenz zwischen den Daten vor und nach Behandlung wurde mit Hilfe der Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Zeit (vor und nach Behandlung) ausgewertet. Adjustierung für multiple Vergleiche erfolgte nach Bonferroni. Drop-outs wurden anscheinend in der Analyse nicht durch eine adäquate Behandlung fehlender Werte berücksichtigt, dem ITT-Prinzip widersprechend. Die Anzahl der von der primären Analyse ausgeschlossenen Studienteilnehmer war allerdings klein (3 je Gruppe) und der Einfluss auf diese explorative Analyse wäre eher gering.

Ergebnisse

Bei den Ausgangssymptomen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Die Verblindung erwies sich als zuverlässig, wobei die Wahrnehmungsrate der korrekten Gruppenzuordnung in der HBOT- und der Kontrollgruppe 54,1 % bzw. 66,7 % ($p = 0,271$) betrug.

Im primären Endpunkt ergaben sich zwar statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Zeit (entsprechend einem Behandlungseffekt) im globalen kognitiven Score und in der Exekutivfunktion sowie geringfügig in den Aufmerksamkeitsbereichen nach

der HBOT im Vergleich zur Kontrollgruppe, mit mittleren Netto-Effektgrößen von $d = 0,495$ ($p = 0,038$), $d = 0,477$ ($p = 0,045$) bzw. $d = 0,463$ ($p = 0,052$). Bei Anwendung der angegebenen Multiplizitätsadjustierung nach Bonferroni für die verschiedenen Scores blieben aber keine signifikanten Behandlungseffekte erhalten, sodass kein streng konfirmatorischer Schluss möglich ist. Dies wird auch durch das Fehlen einer für eine konfirmatorische Analyse adäquaten Behandlung fehlender Werte unterstrichen, selbst wenn letztere einen eher geringen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Ohnehin bezeichnen die Autoren die Studie als Phase 2 explorative Studie.

Die HBOT-Gruppe zeigte ebenfalls einige Verbesserungen:

- im SF-36, sowohl bei der körperlichen Einschränkung als auch bei der Energie
- im PSQI bei der Gesamtbewertung des Schlafes
- im BSI-18-Gesamtwert Verbesserungen bei den psychologischen Symptomen
- bei den Werten für Somatisierung und Depression
- im Angst-Score
- im BPI-Schmerz-Interface-Score mit einer großen Effektgröße.

Die Autoren fanden heraus, dass die HBOT dysexekutive Funktionen, psychiatrische Symptome (Depression, Angst und Somatisierung), Schmerzinterferenzsymptome und Fatigue verbessert. Diese Veränderungen waren mit einer Verbesserung des zerebralen Blutflusses (cerebral blood flow (CBF)s-Wert) und mikrostrukturellen Veränderungen des Gehirns in frontalen, parietalen und limbischen Regionen verbunden, die mit kognitiven und psychiatrischen Funktionen in Zusammenhang stehen.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse darauf hindeuten, dass die HBOT Neuroplastizität induzieren und die kognitiven, psychiatrischen, Müdigkeits-, Schlaf- und Schmerzsymptome von Patienten verbessern kann, die an einer post-COVID-19-Erkrankung leiden. Die positive Wirkung der HBOT kann auf eine erhöhte Hirnperfusion und Neuroplastizität in Regionen zurückgeführt werden, die mit kognitiven und emotionalen Funktionen in Verbindung stehen.

Bewertung

Es handelte sich um eine relativ gut durchgeführte explorative Proof-of-concept Studie (Phase 2) in einem Land, das in der Vergangenheit während der Pandemie verlässliche wissenschaftliche Daten geliefert hat (Israel), und die in einer anerkannten Fachzeitschrift mit einem guten Impact-Faktor (4,996) und einer hohen Anzahl von Zitaten veröffentlicht wurde. Für eine explorative Phase-2-Studie könnten die Ergebnisse auf eine Wirkung in bestimmten Bereichen hinweisen, z. B. auf exekutive Funktionen und körperliche Einschränkungen, aber nicht auf schlüssige Ergebnisse in anderen Bereichen wie Gedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und körperliche Leistungsfähigkeit.

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien waren für die Studie grundsätzlich geeignet, obwohl die genaue Definition der Post-COVID-Beeinträchtigung nicht genau beschrieben ist. Die Zahl der Studienteilnehmer ist als gering anzusehen.

Folgende Einschränkungen der Studie werden von den Autoren selbst benannt:

eine kleine Stichprobengröße, die Tatsache, dass die optimale Anzahl von Sitzungen für eine maximale therapeutische Wirkung nicht bestimmt wurde und das Fehlen von Langzeitergebnissen.

Der primäre Endpunkt ist ein kognitiver Batterietest, von dem unklar ist, ob er für das Chronische Müdigkeitssyndrom validiert wurde. Darüber hinaus gab es für den primären Endpunkt selbst keine nominal statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Zeit (also keinen Behandlungseffekt für die Differenz zu Baseline) für die Subdomänen Gedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und motorische Fähigkeiten für die Post-HBOT-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, mit mittleren Netto-Effektgrößen von $d = 0,111$ ($p = 0,636$), $d = 0,303$ ($p = 0,200$) bzw. $d = 0,338$ ($p = 0,154$). Darüber hinaus waren mit der geplanten Multiplizitätsadjustierung die Behandlungseffekte weder in den einzelnen Subdomänen noch im Gesamtscore signifikant.

Auch bei den sekundären Endpunkten waren zum Teil nur Subdomänen im Vergleich zu der Kontrollgruppe statistisch signifikant verändert. Beim SF-36 gab es eine nominal statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Zeit nur in den Subdomänen körperliche Einschränkungen und Energie für die Post-HBOT-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, mit mittleren Netto-Effektgrößen von $d = 0,546$ ($p = 0,023$) bzw. $d = 0,522$ ($p = 0,029$). In den übrigen Bereichen - körperliche Funktionsfähigkeit, emotionale Einschränkungen, emotionales Wohlbefinden, soziale Funktion, Schmerzen und allgemeiner Gesundheitszustand - gab es keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Für den PSQI wies nur der Gesamtscore ein nominal statistisch signifikantes Ergebnis für die Post-HBOT-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auf, mit einer mittleren Netto-Effektgröße von $d = -0,486$ ($p = 0,042$). In den einzelnen Bereichen Schlafqualität, -latenz, -dauer, -effizienz, -störungen und -medikation sowie Tagesstörungen wurden keine statistisch signifikanten Ergebnisse beobachtet. Sowohl für den SF-36 als auch den PSQI waren keine der zugehörigen Endpunkte nach Multiplizitätsadjustierung signifikant.

Für die sekundären Ergebnisse wurden verschiedene generische Selbstauskunftsinstrumente zur Lebensqualität verwendet, was für die Vergleiche mit anderen Studien hilfreich sein kann. Obwohl der SF-36 weithin für die körperliche Gesundheit verwendet wird, muss er für das Post-Covid-Syndrom (PCS) als unspezifisch angesehen werden. Eine spezifische Fatigue-Skala wurde nicht verwendet.

Die Ergebnisse der MRT-Scans werden nicht im Detail erörtert und ihre potenzielle Bedeutung kann auf der Grundlage dieser Studie nicht bewertet werden.

Zusammenfassend liefert diese kontrollierte Proof-of-concept Studie erste Hinweise, dass HBOT gewisse Effekte auf exekutive Funktionen, psychiatrische Symptome (Depression, Angst und Somatisierung), und Schmerzinterferenzsymptome nach persistierenden Symptomen einer COVID-19-Infektion haben könnte. Valide konfirmatorische Schlüsse auf Behandlungseffekte sind allerdings mit dieser Studie noch nicht möglich. Ein eindeutiger Effekt auf Fatigue wurde nicht gezeigt. Die optimale Patientenpopulation und Langzeiteffekte müssen in weiteren größeren kontrollierten Studien untersucht werden.

Schlussfolgerung

Die zugelassenen Indikationen für HBOT sind:

- Behandlung von schweren Kohlenmonoxidvergiftungen. (Im Falle einer Kohlenmonoxidvergiftung wird die hyperbare Sauerstofftherapie bei Patienten mit Bewusstseinsverlust, neurologischen Symptomen, Herz-Kreislauf-Versagen oder schwerer Azidose sowie bei schwangeren Patientinnen (alle diese Indikationen unabhängig vom COHb-Gehalt) als unerlässlich angesehen).
- Behandlung der Dekompressionskrankheit oder einer Luft-/Gasembolie anderen Ursprungs.
- Als unterstützende Behandlung bei Osteoradionekrose.
- Als unterstützende Behandlung bei Clostridien-Myonekrose (Gasgangrän).

Alle Produkte wurden mit bibliografischen Anträgen gemäß Artikel 10a der Richtlinie 2001/83/EG zugelassen, da die medizinische Verwendung von Sauerstoff als "gut etabliert" gilt und im Laufe der Jahre zahlreiche Veröffentlichungen über seine Sicherheit und Wirksamkeit erschienen sind.

Der Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen kam in seinem Bericht vom 11.04.2000 zu den Beratungen der Jahre 1999 und 2000 zur Bewertung der Hyperbaren Sauerstofftherapie gemäß § 135 Abs. 1 SGB V zum Schluss, dass „Nutzen und Risiken, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperbaren Sauerstofftherapie nach dem gegenwärtigen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse bei keiner Indikation hinreichend belegt sind“ ([https://www.g-ba.de/downloads/40-268-245/HTA-Hyperbare Sauerstofftherapie .pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-245/HTA-Hyperbare+Sauerstofftherapie.pdf)). Dies treffe insbesondere für eine Anwendung der HBO im Rahmen der ambulanten Versorgung zu. Weiterhin wird ausgeführt, dass die HBO bei verschiedenen Indikationen in einer großen Anzahl von randomisierten klinischen Studien auf ihren Nutzen hin überprüft worden sei und dies auch Placebo-kontrollierte Studien eingeschlossen habe, der Nutzen der HBO dabei aber nicht

hinreichend habe belegt werden können. Der fehlende Nachweis des therapeutischen Nutzens der Hyperbaren Sauerstofftherapie sei bereits 1994 in Beratungen des NUB-Ausschusses festgestellt worden und der Bundesausschuss habe damals entschieden, diese Methode nicht als ambulante ärztliche Leistung anzuerkennen. Die Leitlinien der AWMF würden zwar die Anwendung der Hyperbaren Sauerstofftherapie bei einer Reihe von Indikationen empfehlen; diese Empfehlungen wurden aber nicht qualitativ auf der Grundlage wissenschaftlicher Literatur belegt und müssten deshalb als nicht evidenzbasiert klassifiziert werden.

Die oben genannte kontrollierte Proof-of-concept Studie liefert erste Hinweise, dass HBOT für 1-3 Wochen nach Therapie gewisse Effekte auf exekutive Funktionen, psychiatrische Symptome (Depression, Angst und Somatisierung), und Schmerzinterferenzsymptome nach persistierenden kognitiven Symptomen einer COVID-19-Infektion haben könnte. Das Fehlen von Langzeitergebnissen (>3 Wochen) mindert die Aussagekraft der Daten jedoch erheblich, so dass die Studie nur sehr begrenzte Aussagekraft hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz hat.

Für den Beleg einer Wirksamkeit bei Post-COVID Syndrom (PCS) halten wir kontrollierte klinische Studien in adäquater Größe mit adäquaten statistischen Methoden und das Vorhandensein von deutlich längeren Follow-Up Daten für zwingend erforderlich.

Abschließende Bemerkung

IA und HBOT zur Therapie von CFS/ME und Post COVID-19 Syndrom (PCS) werden in der Studienplattform der Charité jeweils in einer doppel-blinden Sham-kontrollierten Phase 2 Studie untersucht.

i.v. K.B.

Prof. Dr. Karl Broich

Literatur:

Bell DS. The Doctor's Guide To Chronic Fatigue Syndrome: Understanding, Treating, And Living With Cfids: Da Capo Press; 1995. 122 f. p.

Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *Journal of internal medicine*. 2011; 270(4):327± 38. Epub 2011/07/23. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x> PMID: 21777306; PubMed Central PMCID: PMCPmc3427890.

Fluge O, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo- controlled study. *PloS one*. 2011; 6(10):e26358. Epub 2011/11/01. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026358> PMID: 22039471; PubMed Central PMCID: PMCPmc3198463.

Löbel, M.; Grabowski, P.; Heidecke, H.; Bauer, S.; Hanitsch, L.; Wittke, K.; Meisel, C.; Reinke, P.; Volk, H.-D.; Fluge, Ø.; et al. Antibodies to _ adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav. Immun.* **2016**, 52, 32–39. [CrossRef] [PubMed]

Perez, E.E.; Orange, J.S.; Bonilla, F.; Chinen, J.; Chinn, I.K.; Dorsey, M.; El-Gamal, Y.; Harville, T.O.; Hossny, E.; Mazer, B.; et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2017**, 139, S1–S46. [CrossRef]

Sotzny, F.; Blanco, J.; Capelli, E.; Castro-Marrero, J.; Steiner, S.; Murovska, M.; Scheibenbogen, C. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome—Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* 2018, 17, 601–609. [CrossRef]

[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-245/HTA-Hyperbare Sauerstofftherapie .pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-245/HTA-Hyperbare+Sauerstofftherapie+.pdf)



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 04.08.2022

GESCHZ 3.01-2022-36790

IA und HBOT

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 - 40900 BMG vom 15.07.22

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wir nehmen wie folgt Stellung zu den Publikationen zu Immunadsorption (IA) und hyperbarer Sauerstofftherapie (HBOT) bezüglich der statistischen Aussagekraft und klinischen Relevanz.

1. Immunadsorption (IA):

Bei der Studie von Tölle et al. 2020 handelt es sich um eine Folgestudie an 5 Patienten, die bereits in der Studie von Scheibenbogen et al. 2018 (n=10 Patienten) wegen eines post-infektiösen Chronischen Erschöpfungssyndroms/Myalgische Enzephalomyelitis (CFS/ME) mittels Immunadsorption (IA) behandelt wurden. Beide Studien wurden vor der COVID-19 Pandemie durchgeführt.

Kurzbeschreibung der Studie von Scheibenbogen et al. 2018

Immunoabsorption to remove β 2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME

10 Patienten mit postinfektiösem CFS/ME und erhöhten β 2-Autoantikörpern wurden mit IA mit einer IgG-bindenden Säule für 5 Tage behandelt. Die Patienten wurden in der Ambulanz für

Immundefekte am Institut für Medizinische Immunologie an der Charité Berlin zwischen 2014 und 2016 diagnostiziert. Die Diagnose CFS/ME basierte auf den Internationalen Konsensus Kriterien für ME (Kanadische Konsensus Kriterien, Carruthers et al. 2011) und dem Ausschluss anderer medizinischer oder neurologischer Erkrankungen, die Müdigkeit verursachen können. Weitere Voraussetzungen für die Aufnahme in die Studie waren der durch die Infektion ausgelöste Ausbruch der Krankheit, der Schweregrad der Krankheit nach der Bell Skala von ≤ 50 von 100 (Bell 1995) und erhöhte $\beta 2$ -Antikörperwerte. Informationen zu den zugrundeliegenden Infektionskrankheiten, Komorbiditäten und Begleittherapien fehlen. Der Beginn von CFS/ME weist eine große Variabilität auf und lag bis zu 16 Jahre zurück.

Die IA wurde mit Globaffin®-Säulen (Fresenius) durchgeführt. Bei der Globaffin®-Säule von Fresenius handelt es sich um einen synthetischen Breitband-Immunadsorber. Der Immunadsorber weist eine starke Bindungsaffinität speziell zu IgG-Antikörpern der Subklassen 1, 2 und 4 auf. Mit geringerer Affinität werden IgG der Subklasse 3 sowie bestimmte IgM- und IgA-Antikörper gebunden. Immunglobuline und Immunkomplexe werden selektiv und effizient entfernt, während sich das Doppeladsorbersystem wiederholt während einer laufenden Behandlung regeneriert. Die IA wurde in 5 Zyklen an den Tagen 1 $\pm$ 3 und 6 $\pm$ 7 mit 2- bis 2,5-fach gefilterten Plasmavolumen durchgeführt. Nach dem 5. IA-Zyklus erhielten alle Patienten 25 g IgG i.v. (Octagam, Octapharma). Die Patienten wurden bis zu 12 Monate nachbeobachtet.

Vor der IA hatten alle Patienten erhöhte Antikörper gegen $\beta 2$, außerdem 7 Patienten gegen $\beta 1$ -adrenerge Rezeptoren und 6 Patienten sowohl gegen M3- als auch gegen M4-Acetylcholinrezeptoren.

Folgende Parameter wurden zu Baseline, während der IA und 3 und 6 Monate nach Behandlung erhoben: $\beta 1$ -, $\beta 2$ -, M3- und M4-IgG, gesamt-IgG, Tetanus-IgG, und Pneumokokken-IgG, Fatigue-Symptom-Skala (visuelle Analogskala nach Fluge et al. 2011) und FACT-F (Cella 1997), Muskelkraft (pinch dynamometer) sowie periphere arterielle Tonometrie (PAT). Außerdem wurde die Zahl der gelaufenen Schritte mit einem Aktivitätstracker gemessen.

Statistische Methoden

Statistische Datenanalysen wurden mit der Software GraphPad Prism 6.0 durchgeführt. Es wurden nichtparametrische statistische Methoden verwendet. Die Verteilung kontinuierlicher Variablen wurden mittels Median und Interquartil Range (IQR) beschrieben. Vergleiche zwischen zwei unabhängigen Gruppen erfolgten mit dem Mann-Whitney-U-Test oder Fisher's exaktem Test, Vergleiche zwischen zwei abhängigen Gruppen wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Ein zweiseitiger p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Eine Multiplizitätsadjustierung erfolgte nicht. Alle Analysen sind als rein explorativ anzusehen.

Ergebnisse

Die β 1- und β 2-IgG-Werte waren im Monat 6 im Vergleich zum Zeitpunkt vor Behandlung bei 9 von 10 Patienten signifikant niedriger. Im Gegensatz dazu sind die Gesamt-IgG-Spiegel und die spezifischen IgG-Spiegel gegen Tetanus- und Pneumokokken-Polysaccharid nach 3 und 6 Monaten unverändert geblieben. Der langfristige Rückgang der Autoantikörperkonzentrationen im Gegensatz zu Gesamt-IgG und Tetanus- und Pneumokokken-IgG wird von den Autoren durch eine verstärkte B-Zell-Differenzierung mit einer höheren Apoptoserate der autoreaktiven B-Zellen und dem konsekutiven Verlust von kurzlebigen autoreaktiven Plasmazellen erklärt (Loebel et al. 2016).

Klinische Ergebnisse wurden nur für 9 Patienten gezeigt. Es ist unklar, warum die Daten eines Patienten nicht verfügbar waren. Eine rasche Besserung verschiedener Symptome (Fatigue, Konzentration, Muskelschmerz, Immunsymptome wie schmerzhafte Lymphknoten, Halsschmerzen, grippeähnliche Symptome) wurde von 7 von diesen 9 Patienten während der IA berichtet. Allerdings erholte sich keiner der Patienten vollständig, und bei 5 Patienten verschlimmerte sich die Müdigkeit gegen Ende der Behandlung, obwohl sich die anderen Symptome (Patienten 1, 5, 6, 7 und 8) verbesserten. Im Langzeitverlauf berichteten drei Patienten über eine Verbesserung der Fatigue (Fatigue-Symptom-Skala und FACT-F) für mindestens 12 Monate. Alle anderen Patienten zeigten sehr variable Verläufe mit zum Teil nur kurzen Verbesserungen und intermittierenden Verschlechterungen im Beobachtungszeitraum. In 4 Patienten war die Verbesserung nur von kurzer Dauer und die Symptome kehrten nach 1-6 Wochen wieder. Zwei von diesen Patienten verbesserten sich wieder für mehrere Monate nach initialer vorübergehender Verschlechterung. Funktionale Endpunkte wie Muskelkraft und periphere arterielle Tonometrie zeigten keine Verbesserung und korrelierten nicht mit den anderen Symptomen, wohingegen die Zahl der Schritte als Zeichen der Aktivität mit einer Verbesserung der Fatigue Symptome korrelierte.

Bewertung

Bei der Studie handelt es sich um eine unkontrollierte Fallstudie an Patienten mit CFS/ME nach nicht näher bezeichneter Infektion, um den Verlauf von Antikörpern und Symptomen während und nach der IA Therapie zu dokumentieren. Die statistischen Methoden sind für diese kleine explorative Pilotstudie adäquat, erlauben aber keine konfirmatorischen Aussagen. Eine rasche Erniedrigung von β 2-IgG wurde in 9 von 10 Patienten gezeigt. Allerdings erscheint der kausale Zusammenhang zwischen Immunadsorption mit der langfristigen Erniedrigung von β 2-IgG Level nach 6 Monaten fraglich, da 3 Monate nach der Therapie die β 2-IgG Level bereits wieder das Vortherapie-Niveau erreicht hatten. Eine Verbesserung in unterschiedlichen klinischen Symptomen wurde bei 7 Patienten gezeigt, von denen drei Patienten auch im Langzeitverlauf eine Verbesserung der Fatigue-Symptome aufwiesen. Fünf Patienten hatten eine Verschlechterung der Fatigue und einen fluktuierenden Verlauf. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass es eine gewisse Assoziation zwischen β 2-Spiegeln und klinischem Verlauf gibt,

kommen jedoch auch selbst zu dem Schluss, dass die Studie keine Evidenz bietet, dass die Entfernung des β 2-IgG selbst zu einer Verbesserung der Krankheit führte, da andere, noch unbekannte Autoantikörper vorhanden sein könnten. Außerdem sind β 2 Antikörper nicht spezifisch für CSF/ME, sondern wurden auch bei verschiedenen anderen Krankheiten wie Herzrhythmusstörungen, chronisches regionales Schmerzsyndrom oder posturale Tachykardie als erhöht nachgewiesen. Auch ein positiver immunmodulatorischer Effekt der IgG Substitution am Ende der IA Zyklen auf den klinischen Verlauf kann nicht ausgeschlossen werden (Perez et al. 2017).

Die Studie hat den Charakter einer Pilotstudie, die zwar eine Rationale für eine mögliche Wirksamkeit einer Immunadsorption bei postinfektionsbedingtem CFS/ME bietet, aber keine Evidenz. Größere kontrollierte klinische Studien zur IA sind notwendig, um stichhaltigere Daten für die Wirksamkeit von IA bei CFS/ME zu erhalten.

Kurzbeschreibung der Studie von Tölle et al. 2020

Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Efficacy of Repeat Immunoabsorption

Fünf der 10 CFS/ME-Patienten aus der Studie von Scheibenbogen et al. 2018, bei denen sich eine klinische Verbesserung nach einer fünftägigen IA zeigte, wurden in der aktuellen Studie etwa zwei Jahre später mit einem modifizierten IA-Protokoll behandelt. Diese Patienten hatten eine vorübergehende oder langanhaltende Verbesserung der klinischen Symptome nach der ersten IA-Therapie. Alle Patienten erfüllten die kanadischen Konsensus Kriterien für ME (Carruthers et al. 2011), hatten erhöhte β 2AR-AB-Spiegel und einen durch eine Infektion ausgelösten Krankheitsausbruch. Vor IA1 litten alle Patienten unter schwerer Erschöpfung und Unwohlsein nach Belastung Grad 6-10 (0 keine, 10 schwerste Symptome) und unter Konzentrationsstörungen der Grade 4-10, Muskelschmerzen (n = 4) und immun-assoziierten Symptomen wie Halsschmerzen, grippeähnlichen Symptomen und schmerzenden Lymphknoten. Zwei Jahre später, vor der IA2, hatte sich die Gesamtbewertung der Symptome bei drei der fünf Patienten (Patient 2, 4 und 5) verbessert, bei Patient 6 war er ähnlich und bei Patient 8 etwas schlechter. Weitere Angaben, warum gerade diese Patienten ausgewählt wurden, finden sich nicht. Ebenfalls gibt es keine Angaben über die zugrundeliegende Infektionskrankheit oder in der Zwischenzeit erfolgte Begleittherapien und Komorbiditäten.

Nach der Beobachtung aus der Studie von Scheibenbogen et al. 2018, dass IA auch Fatigue verschlechtern kann, wurde in dieser Folgestudie ein modifiziertes IA Schema verwendet (verlängerter Behandlungszeitraum von 9 Tage statt 8 Tage und reduzierter IgG Applikation nach der IA). IA wurde an Tag 1, 2, 4, 6 und 8 mit Globaffin®-Säulen (Fresenius) durchgeführt. Nach dem 5. IA-Zyklus erhielten alle Patienten 10 g statt 25 g IgG i.v. (Octagam, Octapharma), um die IgG Plasmaspiegel nach dem finalen IA Zyklus zu substituieren. Die Patienten wurden bis zu 12 Monate nachbeobachtet.

Die Studie verwendete im wesentlichen dieselben Bestimmungen von Antikörpern und klinischen Endpunkten und Scores wie die Vorstudie. β AR-/ β 2AR-AB und M3AR-/M4AR-AB wurden mit der ELISA-Technologie der CellTrend GmbH (Luckenwalde, Deutschland) bestimmt, wie in der früheren Studie. Gesamtserum IgG, IgA, IgM, Albumin und Fibrinogen wurden im Diagnostik-Labor der Charité (Labor Berlin GmbH, Berlin, Deutschland) bestimmt.

Die statistischen Methoden sind vergleichbar mit den in der Vorstudie verwendeten Methoden und weisen die gleichen Limitationen auf.

Ergebnisse

Vor der IA-Behandlung lagen die Gesamt-IgG-Werte bei allen Patienten im Normalbereich (Median 9,85 g/L, Range 8,99 bis 13,26 g/L). Wie erwartet waren die absoluten IgG-Werte bereits nach der ersten IA stark reduziert, wobei der IgG-Mindestwert nach der vierten IA erreicht wurde (Median 0,95, Range 0,64 bis 1,68 g/L). Die absoluten Werte der Autoantikörper waren vergleichbar reduziert. Die IgA- und IgM-Werte veränderten sich nicht signifikant.

Der Verlauf der Symptome war bei IA2 ähnlich wie bei IA1. Bei den Patienten 2 und 8 kam es während der IA2 zu einer raschen Besserung aller Symptome. Bei Patient 4 besserten sich die Muskelschmerzen und die Immunsymptome. Bei Patientin 5 verschwanden die Muskelschmerzen während der IA und die kognitiven und immunologischen Symptome verbesserten sich leicht, während sich die Fatigue verschlimmerte. Patientin 6, die während der IA1 eine kurzfristige Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten zeigte, hatte während der IA2 keine Verbesserung. Bei den Patienten 5, 6 und 8 kam es nach der IgG-Infusion am achten Tag zu einer vorübergehenden Verschlimmerung der Symptome. Der Verlauf der Symptome in den 12 Monaten nach der IA2 war bei allen Patienten ähnlich wie nach der IA1. Die Patienten 2, 4 und 5 zeigten erneut eine anhaltende Verbesserung der Symptome über zehn bis 12 Monate, wenn auch mit einigen Schwankungen. Bei Patientin 8 kam es sechs Monate lang zu einer deutlichen Verbesserung. Im sechsten Monat stellte sich jedoch eine Verschlechterung ein. Die Patientin zog es vor, sich statt einer erneuten IA Behandlung im neunten Monat in ihrem örtlichen Krankenhaus einer Plasmapherese zu unterziehen, wodurch die Symptome wiederum fast vollständig verschwanden. Bei Patientin 6, die während der IA1-Behandlung eine zweimonatige Besserung mit anschließender Verschlechterung erfuhr, kam es unter der IA2-Behandlung zu einer sofortigen Verschlechterung. Auch der FACT-F Fragebogen zeigte einen ähnlichen Verlauf wie bei IA1. Was die Verträglichkeit betrifft, so verschlechterte sich die Müdigkeit bei drei der fünf Patienten während IA1 ab Tag 6, bei zwei Patienten jedoch auch während IA2 deutlich.

Bewertung

Im Vergleich zum IA1 Protokoll führte auch das IA2 Protokoll zu einer vergleichbaren Reduktion von IgG- und Autoantikörperkonzentrationen. Im klinischen Verlauf kam es aber trotz eines modifizierten IA Schemas mit größeren Abständen zwischen den einzelnen IA Prozeduren bei zwei der Patienten zu einer deutlichen Verschlechterung der Fatigue. Bezüglich der anderen

Symptome (Kognition, Muskelschmerz, Immunsymptome) war der Verlauf mit IA1 vergleichbar. Auch nach IA2 korrelierte die Zahl der Schritte als Zeichen der Aktivität mit einer Verbesserung der Fatigue Symptome.

Obwohl diese kleine unkontrollierte Studie an 5 Patienten ähnliche Verläufe wie in der Vorstudie zeigte, kann diese Studie nicht als konfirmatorische Studie („confirmational study in 5 patients“) für die IA Methode zur Behandlung von CFS/ME nach Infektionen bezeichnet werden. Abgesehen davon scheint das Applikationsschema nicht in erster Linie für die Verschlechterung von Fatigue bei einzelnen Patienten unter IA verantwortlich zu sein. Die Interpretation der Verläufe einzelner Patienten nach wiederholter IA ist schwierig, da der Gesamtzustand vor IA2 der 5 Patienten nicht vergleichbar war mit dem Zustand vor IA1 und es keine Kontrollgruppe gibt. Ob die Verbesserung bei 3 Patienten nach 2 Jahren zu Baseline vor IA2 auf einen Langzeiteffekt von IA1 zurückzuführen ist, ist ebenfalls nicht interpretierbar, da nichts über die in der Zwischenzeit erfolgte Begleitmedikation oder Komorbiditäten oder auch die zugrundeliegende Infektionskrankheit bekannt ist. Für die Wirksamkeit einer Plasmapherese kann durch das Ansprechen bei einer Patientin ebenfalls keine valide Schlussfolgerung gezogen werden. Da IA auch das Gesamt IgG reduziert, kann auch diese Studie keine Evidenz dafür liefern, dass die Reduzierung von β 2IgG selbst für die klinische Verbesserung von einzelnen Patienten verantwortlich ist. β 2 Antikörper sind nicht spezifisch für CFS/ME und verschiedene andere Autoantikörper wurden bei CFS/ME beschrieben (Sotzny et al. 2018). Aufgrund der geringen Dosis der IgG-Substitution am Ende von IA2 ist zumindest ein immunmodulatorischer Behandlungseffekt von IgG unwahrscheinlich.

Zusammenfassend hat auch diese Studie den Charakter einer Pilotstudie und liefert trotz eines plausiblen Mechanismus letztendlich keine Evidenz dafür, dass IA in CSF/ME wirksam ist.

Schlussfolgerung:

Immunoabsorption wird in Deutschland mit der Zweckbestimmung Behandlung von Patienten mit Autoantikörpern angewandt. Die Immunadsorption wird bei autoimmunvermittelten Erkrankungen und anderen Indikationen mit guter Evidenz eingesetzt. Die beiden Pilotstudien könnten auf einen möglichen Beitrag von Autoimmunmechanismen zur Pathophysiologie von CFS/ME hindeuten. Der enge zeitliche Zusammenhang der Besserung verschiedener Symptome in einigen Patienten der beiden Studien könnte für eine Wirksamkeit der IA und einer möglichen Rolle von Autoantikörpern bei CFS/ME sprechen, wohingegen der fluktuierende Symptomverlauf der Patienten eher gegen eine Wirksamkeit spricht. Das größte Problem dieser Studien ist daher neben ihrer geringen Größe das Fehlen eines Vergleichsarms. Insgesamt haben diese sehr kleinen Studien mit wenig charakterisierten Patienten nur sehr begrenzte Aussagekraft hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz. Größere kontrollierte klinische Studien zur IA sind notwendig, um stichhaltigere Daten für die Wirksamkeit und den genauen Wirkmechanismus von IA bei CFS/ME zu erhalten. Die Pilotstudien lassen keinen Rückschluss

darüber zu, ob die gezeigten Ergebnisse auf andere Indikationen (z.B. LONG-COVID) übertragbar sind.

Die IA zum jetzigen Zeitpunkt als Option für eine Kombination mit B-Zell-Depletionstherapien zur Verkürzung der Latenz auf ein Ansprechen auf eine solche Therapie zu sehen, ist verfrüht. Bevor eine solche invasive Therapie zur Therapie von CFS/ME untersucht wird, sollte die Wirksamkeit und der genaue Wirkmechanismus von IA in größeren kontrollierten Studien nachgewiesen werden. Weiterhin erscheint es aufgrund der geringen Verfügbarkeit von IA nicht praktikabel in der klinischen Regelversorgung CFS/ME Patienten über Erfolge bei der IA für B-Zell-Depletionstherapien zu selektionieren.

2. Hyperbare Sauerstoff Therapie (HBOT)

Kurzbeschreibung der Studie von Zilbermann-Iskovich et al. 2022

Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial

Es handelte sich um eine explorative, randomisierte, doppelblinde, scheinkontrollierte Phase-II-Studie an 73 Patienten mit persistierenden Symptomen mindestens 3 Monate nach einer bestätigten COVID-19-Infektion. Eine bestätigte Infektion wurde durch einen positiven PCR-Test für COVID-19 zusammen mit klinischen Anzeichen und Symptomen einer akuten Infektion festgestellt. Persistierende kognitive Verschlechterung mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität wurde als Einschlusskriterium definiert. Wie genau die persistierende Beeinträchtigung nach COVID-19-Infektion erhoben wurde, ist nicht beschrieben.

Von den 79 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, zogen 6 Patienten ihre Einwilligung zurück oder schieden wegen mangelnder Compliance, eines persönlichen Ereignisses oder einer zwischenzeitlich aufgetretenen Erkrankung aus. Insgesamt 36 Patienten aus jeder Gruppe (1:1-Randomisierung) erhielten entweder die HBOT oder die Scheinintervention und wurden analysiert. Das Protokoll umfasste 40 tägliche Sitzungen, fünf Sitzungen pro Woche innerhalb eines zweimonatigen Zeitraums in einer Starmed-2700-Kammer mit mehreren Plätzen (HAUX, Deutschland). Die Studie wurde vom 14. Dezember 2020 bis zum 27. Dezember 2021 im Shamir Medical Center (SMC), Israel, durchgeführt. Bewertungen der Endpunkte wurden 1-3 Wochen nach der letzten HBOT vorgenommen.

Der primäre Endpunkt der Studie war eine Bewertung der kognitiven Gesundheit, die mit der computergestützten kognitiven Testbatterie NeuroTrax durchgeführt wurde, die aus sechs kognitiven Tests besteht: Verbales Gedächtnis, nonverbales Gedächtnis, Go-no-go-Test, Stroop-Test, gestufter Informationsverarbeitungstest und Fangspiel. Getestet wurden verschiedene Aspekte der Gehirnleistung, darunter Gedächtnis, Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und motorische Fähigkeiten. Die kognitiven Werte wurden auf Alter, Geschlecht und Bildungsniveau normiert.

Folgende sekundäre Endpunkte wurden verwendet: MRT-Untersuchungen des Gehirns mit verschiedenen Techniken, die im Anhang der Publikation beschrieben werden, Short Form-36 (SF-36) zur Bewertung der Lebensqualität, der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) zur Bewertung der Schlafqualität, das Brief Symptom Inventory (BSI-18) zur Bewertung der psychischen Belastung auf der Grundlage von drei Unterskalen: Depression, Angst und Somatisierung, und das Brief Pain Inventory (BPI) zur Messung der Schmerzintensität und -auswirkung. Auch der Geruchs- und Geschmackssinn wurde untersucht. Ersterer wurde mit dem Sniffin' Sticks Test (Burghardt, Wedel, Deutschland) alters- und geschlechtsspezifisch standardisiert. Letzterer wurde mit einem Geschmacksstreifentest (Burghardt, Wedel, Deutschland) bewertet, der vier Geschmacksrichtungen umfasste: bitter, sauer, salzig und süß. Außerdem wurden Lungenfunktionsmessungen durchgeführt und Blutproben entnommen.

Statistische Methoden

Kontinuierliche Daten werden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen (SD) angegeben. Es wurden zweiseitige unabhängige t-Tests durchgeführt, um die Variablen zwischen den Gruppen zu vergleichen, wenn die Normalitätsannahme gemäß einem Kolmogorov-Smirnov-Test erfüllt war. Die Nettoeffektgrößen wurden anhand der als Cohen's d ausgedrückten Effektstärke bewertet, die definiert ist als die mittlere Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert nach der Scheinbehandlung abzüglich der mittleren Verbesserung nach der HBOT, geteilt durch die gepoolte Standardabweichung des zusammengesetzten Scores. Für eine bessere Beurteilung des eigentlichen Behandlungseffektes wäre eine Angabe der Behandlungsunterschiede selbst einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle wünschenswert gewesen, welche allerdings fehlen. Um den Effekt der HBOT zu bewerten, wurde ein gemischtes ANOVA-Modell mit wiederholten Messungen verwendet. Der Behandlungsunterschied für die Differenz zwischen den Daten vor und nach Behandlung wurde mit Hilfe der Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Zeit (vor und nach Behandlung) ausgewertet. Adjustierung für multiple Vergleiche erfolgte nach Bonferroni. Drop-outs wurden anscheinend in der Analyse nicht durch eine adäquate Behandlung fehlender Werte berücksichtigt, dem ITT-Prinzip widersprechend. Die Anzahl der von der primären Analyse ausgeschlossenen Studienteilnehmer war allerdings klein (3 je Gruppe) und der Einfluss auf diese explorative Analyse wäre eher gering.

Ergebnisse

Bei den Ausgangssymptomen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Die Verblindung erwies sich als zuverlässig, wobei die Wahrnehmungsrate der korrekten Gruppenzuordnung in der HBOT- und der Kontrollgruppe 54,1 % bzw. 66,7 % ($p = 0,271$) betrug.

Im primären Endpunkt ergaben sich zwar statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Zeit (entsprechend einem Behandlungseffekt) im globalen kognitiven Score und in der Exekutivfunktion sowie geringfügig in den Aufmerksamkeitsbereichen nach

der HBOT im Vergleich zur Kontrollgruppe, mit mittleren Netto-Effektgrößen von $d = 0,495$ ($p = 0,038$), $d = 0,477$ ($p = 0,045$) bzw. $d = 0,463$ ($p = 0,052$). Bei Anwendung der angegebenen Multiplizitätsadjustierung nach Bonferroni für die verschiedenen Scores blieben aber keine signifikanten Behandlungseffekte erhalten, sodass kein streng konfirmatorischer Schluss möglich ist. Dies wird auch durch das Fehlen einer für eine konfirmatorische Analyse adäquaten Behandlung fehlender Werte unterstrichen, selbst wenn letztere einen eher geringen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Ohnehin bezeichnen die Autoren die Studie als Phase 2 explorative Studie.

Die HBOT-Gruppe zeigte ebenfalls einige Verbesserungen:

- im SF-36, sowohl bei der körperlichen Einschränkung als auch bei der Energie
- im PSQI bei der Gesamtbewertung des Schlafes
- im BSI-18-Gesamtwert Verbesserungen bei den psychologischen Symptomen
- bei den Werten für Somatisierung und Depression
- im Angst-Score
- im BPI-Schmerz-Interface-Score mit einer großen Effektgröße.

Die Autoren fanden heraus, dass die HBOT dysexekutive Funktionen, psychiatrische Symptome (Depression, Angst und Somatisierung), Schmerzinterferenzsymptome und Fatigue verbessert. Diese Veränderungen waren mit einer Verbesserung des zerebralen Blutflusses (cerebral blood flow (CBF)s-Wert) und mikrostrukturellen Veränderungen des Gehirns in frontalen, parietalen und limbischen Regionen verbunden, die mit kognitiven und psychiatrischen Funktionen in Zusammenhang stehen.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse darauf hindeuten, dass die HBOT Neuroplastizität induzieren und die kognitiven, psychiatrischen, Müdigkeits-, Schlaf- und Schmerzsymptome von Patienten verbessern kann, die an einer post-COVID-19-Erkrankung leiden. Die positive Wirkung der HBOT kann auf eine erhöhte Hirnperfusion und Neuroplastizität in Regionen zurückgeführt werden, die mit kognitiven und emotionalen Funktionen in Verbindung stehen.

Bewertung

Es handelte sich um eine relativ gut durchgeführte explorative Proof-of-concept Studie (Phase 2) in einem Land, das in der Vergangenheit während der Pandemie verlässliche wissenschaftliche Daten geliefert hat (Israel), und die in einer anerkannten Fachzeitschrift mit einem guten Impact-Faktor (4,996) und einer hohen Anzahl von Zitaten veröffentlicht wurde. Für eine explorative Phase-2-Studie könnten die Ergebnisse auf eine Wirkung in bestimmten Bereichen hinweisen, z. B. auf exekutive Funktionen und körperliche Einschränkungen, aber nicht auf schlüssige Ergebnisse in anderen Bereichen wie Gedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und körperliche Leistungsfähigkeit.

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien waren für die Studie grundsätzlich geeignet, obwohl die genaue Definition der Post-COVID-Beeinträchtigung nicht genau beschrieben ist. Die Zahl der Studienteilnehmer ist als gering anzusehen.

Folgende Einschränkungen der Studie werden von den Autoren selbst benannt:

eine kleine Stichprobengröße, die Tatsache, dass die optimale Anzahl von Sitzungen für eine maximale therapeutische Wirkung nicht bestimmt wurde und das Fehlen von Langzeitergebnissen.

Der primäre Endpunkt ist ein kognitiver Batterietest, von dem unklar ist, ob er für das Chronische Müdigkeitssyndrom validiert wurde. Darüber hinaus gab es für den primären Endpunkt selbst keine nominal statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Zeit (also keinen Behandlungseffekt für die Differenz zu Baseline) für die Subdomänen Gedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und motorische Fähigkeiten für die Post-HBOT-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, mit mittleren Netto-Effektgrößen von $d = 0,111$ ($p = 0,636$), $d = 0,303$ ($p = 0,200$) bzw. $d = 0,338$ ($p = 0,154$). Darüber hinaus waren mit der geplanten Multiplizitätsadjustierung die Behandlungseffekte weder in den einzelnen Subdomänen noch im Gesamtscore signifikant.

Auch bei den sekundären Endpunkten waren zum Teil nur Subdomänen im Vergleich zu der Kontrollgruppe statistisch signifikant verändert. Beim SF-36 gab es eine nominal statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen Behandlungsgruppe und Zeit nur in den Subdomänen körperliche Einschränkungen und Energie für die Post-HBOT-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, mit mittleren Netto-Effektgrößen von $d = 0,546$ ($p = 0,023$) bzw. $d = 0,522$ ($p = 0,029$). In den übrigen Bereichen - körperliche Funktionsfähigkeit, emotionale Einschränkungen, emotionales Wohlbefinden, soziale Funktion, Schmerzen und allgemeiner Gesundheitszustand - gab es keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Für den PSQI wies nur der Gesamtscore ein nominal statistisch signifikantes Ergebnis für die Post-HBOT-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auf, mit einer mittleren Netto-Effektgröße von $d = -0,486$ ($p = 0,042$). In den einzelnen Bereichen Schlafqualität, -latenz, -dauer, -effizienz, -störungen und -medikation sowie Tagesstörungen wurden keine statistisch signifikanten Ergebnisse beobachtet. Sowohl für den SF-36 als auch den PSQI waren keine der zugehörigen Endpunkte nach Multiplizitätsadjustierung signifikant.

Für die sekundären Ergebnisse wurden verschiedene generische Selbstauskunftsinstrumente zur Lebensqualität verwendet, was für die Vergleiche mit anderen Studien hilfreich sein kann. Obwohl der SF-36 weithin für die körperliche Gesundheit verwendet wird, muss er für das Post-Covid-Syndrom (PCS) als unspezifisch angesehen werden. Eine spezifische Fatigue-Skala wurde nicht verwendet.

Die Ergebnisse der MRT-Scans werden nicht im Detail erörtert und ihre potenzielle Bedeutung kann auf der Grundlage dieser Studie nicht bewertet werden.

Zusammenfassend liefert diese kontrollierte Proof-of-concept Studie erste Hinweise, dass HBOT gewisse Effekte auf exekutive Funktionen, psychiatrische Symptome (Depression, Angst und Somatisierung), und Schmerzinterferenzsymptome nach persistierenden Symptomen einer COVID-19-Infektion haben könnte. Valide konfirmatorische Schlüsse auf Behandlungseffekte sind allerdings mit dieser Studie noch nicht möglich. Ein eindeutiger Effekt auf Fatigue wurde nicht gezeigt. Die optimale Patientenpopulation und Langzeiteffekte müssen in weiteren größeren kontrollierten Studien untersucht werden.

Schlussfolgerung

Die zugelassenen Indikationen für HBOT sind:

- Behandlung von schweren Kohlenmonoxidvergiftungen. (Im Falle einer Kohlenmonoxidvergiftung wird die hyperbare Sauerstofftherapie bei Patienten mit Bewusstseinsverlust, neurologischen Symptomen, Herz-Kreislauf-Versagen oder schwerer Azidose sowie bei schwangeren Patientinnen (alle diese Indikationen unabhängig vom COHb-Gehalt) als unerlässlich angesehen).
- Behandlung der Dekompressionskrankheit oder einer Luft-/Gasembolie anderen Ursprungs.
- Als unterstützende Behandlung bei Osteoradionekrose.
- Als unterstützende Behandlung bei Clostridien-Myonekrose (Gasgangrän).

Alle Produkte wurden mit bibliografischen Anträgen gemäß Artikel 10a der Richtlinie 2001/83/EG zugelassen, da die medizinische Verwendung von Sauerstoff als "gut etabliert" gilt und im Laufe der Jahre zahlreiche Veröffentlichungen über seine Sicherheit und Wirksamkeit erschienen sind.

Der Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen kam in seinem Bericht vom 11.04.2000 zu den Beratungen der Jahre 1999 und 2000 zur Bewertung der Hyperbaren Sauerstofftherapie gemäß § 135 Abs. 1 SGB V zum Schluss, dass „Nutzen und Risiken, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Hyperbaren Sauerstofftherapie nach dem gegenwärtigen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse bei keiner Indikation hinreichend belegt sind“ ([https://www.g-ba.de/downloads/40-268-245/HTA-Hyperbare Sauerstofftherapie .pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-245/HTA-Hyperbare+Sauerstofftherapie.pdf)). Dies treffe insbesondere für eine Anwendung der HBO im Rahmen der ambulanten Versorgung zu. Weiterhin wird ausgeführt, dass die HBO bei verschiedenen Indikationen in einer großen Anzahl von randomisierten klinischen Studien auf ihren Nutzen hin überprüft worden sei und dies auch Placebo-kontrollierte Studien eingeschlossen habe, der Nutzen der HBO dabei aber nicht

hinreichend habe belegt werden können. Der fehlende Nachweis des therapeutischen Nutzens der Hyperbaren Sauerstofftherapie sei bereits 1994 in Beratungen des NUB-Ausschusses festgestellt worden und der Bundesausschuss habe damals entschieden, diese Methode nicht als ambulante ärztliche Leistung anzuerkennen. Die Leitlinien der AWMF würden zwar die Anwendung der Hyperbaren Sauerstofftherapie bei einer Reihe von Indikationen empfehlen; diese Empfehlungen wurden aber nicht qualitativ auf der Grundlage wissenschaftlicher Literatur belegt und müssten deshalb als nicht evidenzbasiert klassifiziert werden.

Die oben genannte kontrollierte Proof-of-concept Studie liefert erste Hinweise, dass HBOT für 1-3 Wochen nach Therapie gewisse Effekte auf exekutive Funktionen, psychiatrische Symptome (Depression, Angst und Somatisierung), und Schmerzinterferenzsymptome nach persistierenden kognitiven Symptomen einer COVID-19-Infektion haben könnte. Das Fehlen von Langzeitergebnissen (>3 Wochen) mindert die Aussagekraft der Daten jedoch erheblich, so dass die Studie nur sehr begrenzte Aussagekraft hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz hat.

Für den Beleg einer Wirksamkeit bei Post-COVID Syndrom (PCS) halten wir kontrollierte klinische Studien in adäquater Größe mit adäquaten statistischen Methoden und das Vorhandensein von deutlich längeren Follow-Up Daten für zwingend erforderlich.

Abschließende Bemerkung

IA und HBOT zur Therapie von CFS/ME und Post COVID-19 Syndrom (PCS) werden in der Studienplattform der Charité jeweils in einer doppel-blinden Sham-kontrollierten Phase 2 Studie untersucht.

Prof. Dr. Karl Broich

Literatur:

Bell DS. The Doctor's Guide To Chronic Fatigue Syndrome: Understanding, Treating, And Living With Cfids: Da Capo Press; 1995. 122 f. p.

Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *Journal of internal medicine*. 2011; 270(4):327± 38. Epub 2011/07/23. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x> PMID: 21777306; PubMed Central PMCID: PMCPmc3427890.

Fluge O, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo- controlled study. *PloS one*. 2011; 6(10):e26358. Epub 2011/11/01. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026358> PMID: 22039471; PubMed Central PMCID: PMCPmc3198463.

Löbel, M.; Grabowski, P.; Heidecke, H.; Bauer, S.; Hanitsch, L.; Wittke, K.; Meisel, C.; Reinke, P.; Volk, H.-D.; Fluge, Ø.; et al. Antibodies to _ adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav. Immun.* **2016**, 52, 32–39. [CrossRef] [PubMed]

Perez, E.E.; Orange, J.S.; Bonilla, F.; Chinen, J.; Chinn, I.K.; Dorsey, M.; El-Gamal, Y.; Harville, T.O.; Hossny, E.; Mazer, B.; et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2017**, 139, S1–S46. [CrossRef]

Sotzny, F.; Blanco, J.; Capelli, E.; Castro-Marrero, J.; Steiner, S.; Murovska, M.; Scheibenbogen, C. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome—Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* 2018, 17, 601–609. [CrossRef]

[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-245/HTA-Hyperbare Sauerstofftherapie .pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-245/HTA-Hyperbare+Sauerstofftherapie+.pdf)

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: [REDACTED]@bmg.bund.de'
<[REDACTED]@bmg.bund.de>; '114@bmg.bund.de'
<114@bmg.bund.de>
CC: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '11@bmg.bund.de'
<11@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]@bfarm.de>; 6 BfArM
<6@bfarm.de>
Gesendet am: 24.03.2020 17:13:54
Betreff: Bericht: "IMU-838 SARS-CoV-2"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-3219
FAX +49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL leitung@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 24.03.2020

GESCHZ 6-2020-59730

IMU-838 SARS-CoV-2

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 24.03.20

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wir berichten zur Telefonkonferenz mit Vertretern der Fa. Immuno Therapeutics AG und dem BfArM, die am 20. März zur Frage klinischer Prüfungen mit der Substanz Vidofludimus (IMU-838) in der Indikation COVID-19 geführt wurde. Seitens der Firma nahmen Herr Dr. Daniel Vitt, CEO und Präsident, sowie Herr Dr. Andreas Müller, Chief Medical Officer der Firma teil. Als externer Berater war Herr Dr. Granzer, Gründer von „Granzer Regulatory Consulting & Services“, einer regulatorischen Beratungsfirma, zugeschaltet.

Die Firma präsentierte zunächst die pharmakologischen Eigenschaften von IMU-838, einem Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) Inhibitor, der derzeit für die Behandlung verschiedener chronisch-entzündlicher Erkrankungen wie Colitis ulcerosa, M. Crohn, primär sklerosierender Cholangitis (PSC) und Multipler Sklerose klinisch geprüft wird.

Die Substanz blockiert durch Hemmung des Enzyms DHODH die Biosynthese von Pyrimidin, einer endogen synthetisierten Verbindung, die u. a. Ausgangsstoff für die Biosynthese von DNA- und RNA-Bestandteilen ist. Durch die Blockade der endogenen Pyrimidin-Synthese werden vor allem sich schnell-teilende Zellen wie weiße Blutkörperchen an ihrer Vermehrung gehemmt, daher wird der Substanz ein therapeutisches Potential vor allem bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen zugeschrieben.

Die Firma berichtet, dass sie anhand verschiedener in-vitro-Untersuchungen auch eine antivirale Aktivität von Vidofludimus zeigen konnte.

Da für die Virusreplikation endogene Pyrimidin-Verbindungen erforderlich sind, erscheint das Konzept mechanistisch grundsätzlich plausibel.

Die Firma berichtete, dass sie für Vidofludimus eine breite antivirale Aktivität u. a. gegen HI-, Hepatitis C-, Cytomegalie- und Influenza A-Viren zeigen konnte. Diese seien bereits bei in-vitro-Konzentrationen nachweisbar gewesen, die unterhalb der bei Teilnehmern in bisherigen klinischen Prüfungen ermittelten Talspiegel-Plasmakonzentrationen gelegen hätten, so dass die Firma auch eine klinisch relevante antivirale Aktivität postuliert. Die Firma lässt derzeit in den USA die Aktivität von Vidofludimus bei SARS-CoV-2 in Zellkulturen untersuchen. Daten wurden noch nicht präsentiert. Stattdessen wurde auf eine unlängst erschienene chinesische Publikation mit anderen DHODH-Inhibitoren, die eine gute antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2 Viren gezeigt hätten, verwiesen (Seite 11-14 in der Anlage).

Neben der antiviralen Aktivität postuliert die Firma auch einen immunmodulatorischen Effekt, durch Angriff an „hyperreaktiven Immunzellen“, deren Aktivierung möglicherweise zu einer Verschlechterung des klinischen Zustands bei schwer erkrankten COVID-19 Patienten führen könne. In der Tat werden solche immunmodulatorischen Effekte mit vermehrter Zytokin-Freisetzung als prognostisch ungünstige Faktoren bei COVID-19 diskutiert. Eine derzeit in Deutschland laufende klinische Prüfung mit dem monoklonalen Antikörper Sarilumab (Kevzara®), der gegen den Interleukin-6-Rezeptor gerichtet ist, adressiert diese Fragestellung bei COVID-19. Gleiches untersucht eine weitere klinische Prüfung mit dem Antikörper Tocilizumab (RoActemra®) in Italien. Auch dieser monoklonale Antikörper ist gegen den Interleukin-6-Rezeptor gerichtet, mit dem Ziel die Immunantwort auf proinflammatorisch wirksames Interleukin-6 zu reduzieren.

Die Firma konzeptioniert derzeit eine klinische Prüfung mit Vidofludimus bei COVID-19. Dabei beabsichtigt sie Vidofludimus mit einer weiteren antiviralen Substanz kombinieren. Während der Telefonkonferenz wurden Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) sowie Favipiravir als mögliche Kombinationspartner erwogen. Für die als Phase II/III-Studie konzipierte klinische Prüfung plane die Firma folgende Endpunkte: Gesamt-Mortalität an Tag 28, Prozentsatz beatmungsfreier Patienten und Prozentsatz von Patienten ohne zusätzliche O₂-Gabe am Ende der Behandlung.

Vidofludimus befindet sich derzeit in verschiedenen klinischen Prüfungen der Phase II. Das BfArM hat bereits 11 klinische Prüfungen der Phase I und II mit der Substanz genehmigt. Während die sechs Phase I-Studien bereits beendet sind, laufen derzeit noch fünf klinischen Prüfungen der Phase II in den Indikationen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn in Deutschland. Die Firma berichtete, dass sie auch klinische Prüfungen in den USA durchführe und in der Lage sei, größere Mengen Vidofludimus für klinische Prüfungen bereitzustellen.

Bewertung durch das BfArM

Aus hiesiger Sicht erscheint die Substanz für die Anwendung im Rahmen klinischer Prüfungen bei COVID-19 sicher, so dass grundsätzlich klinische Prüfungen der Phase II/III mit den bisher geprüften Dosen möglich wären. Vor Start einer größeren Studie in COVID-19 sollte aber auf jeden Fall eine hinreichend gute antivirale Aktivität von Vidofludimus gegen SARS-CoV-2 in geeigneten Zellkulturen nachgewiesen und dabei belegt werden, dass die notwendigen Hemmkonzentrationen unterhalb der beim Menschen üblichen Tal-Plasmaspiegel liegen. Die Wahl des Kombinationspartners ist nicht trivial. Neben rein theoretischer Plausibilität sind Daten aus in-vitro Studien oder Tiermodellen für eine Kombinationsbegründung vorzulegen.

Alternativ sollte die klinische Prüfung mehrere Arme beinhalten, woraus die Sinnhaftigkeit einer Kombination, also der positive Beitrag jedes Kombinationspartners ablesbar sein sollte. Kurzfristiges Monitoring der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten durch ein (unabhängiges) Data Monitoring Committee wäre in jedem Fall anzuraten. Derzeit wird immer noch Remdesivir als potentestes Therapeutikum bei COVID-19 diskutiert, allerdings dürfte die Verfügbarkeit angesichts der schon laufenden klinischen Prüfungen und des jetzt geplanten „Expanded Access“-Programms der limitierende Faktor sein. Die Einschätzung von Kaletra® ist unter Experten nicht mehr eindeutig, viele Behandler setzen Kaletra® nach den eher negativen Studienergebnissen (siehe Bericht des BfArM vom 19.03.2020, GESCHZ 6-2020-59137) nicht mehr ein. Zusammengefasst erscheint unter den o. g. Voraussetzungen eine ausreichend gepowerte, doppelblinde randomisierte, kontrollierte klinische Prüfung bei COVID-19 sinnvoll. Entsprechende Fördermaßnahmen werden als sinnvoll erachtet.



Prof. Dr. Karl Broich

Developing Selective Oral DHODH Inhibitor IMU-838 as Antiviral Agent for COVID-19 Therapy

vertraulich

NASDAQ: IMUX
[March 2020]



Background

- IMU-838 is a drug candidate currently tested in three phase 2 clinical trials in the area of autoimmune diseases
- Inhibition of the target DHODH was identified to have broad spectrum antiviral activities
- Inhibition of DHODH doesn't have general immuno-suppressive effects - making it interesting for antiviral therapy
- Immunic is working on a clinical study protocol with the (ambitious) goal to start clinical tests already before Easter

IMU-838 For Treatment of SARS-CoV-2 Infections



IMU-838 is an oral inhibitor of DHODH with excellent PK and a very good safety profile



DHODH was shown to be a valid target for treatment of SARS-CoV-2



IMU-838 demonstrated broad spectrum antiviral activity



IMU-838 is currently tested in **three independent clinical phase 2 studies** in patients with multiple sclerosis (RRMS), ulcerative colitis (UC) and primary sclerosing cholangitis (PSC)



Tablet formulation of **IMU-838 is available for human use**. More than 500 individuals have received IMU-838 treatment, so far

Target DHODH is the Rate-Limiting Enzyme of Pyrimidine de novo Synthesis in Virus-Infected Human Host Cells

Non-virus infected
human host cells
Pyrimidine Recycling
(DHODH-independent)



Pyrimidine Pool



**Normal synthesis
of RNA and DNA**

Virus-infected
human host cells
Pyrimidine Neosynthesis required
DHODH-dependent



DHODH Inhibitors



Pyrimidine Pool depletion



Synthesis of virus RNA

DHODH inhibits the de novo synthesis of pyrimidines in virus infected and therefore metabolically activated cells



Combination Therapies are the Current Mainstay of Antiviral Therapies

- Goal for Combination Therapies:
 - Optimize efficacy by acting in parallel on different viral targets
 - Further decrease the patient's total virus burden to relieve the immune system and prevent opportunistic infections
 - Decrease resistance development
- Example fixed-dose combinations in HIV therapy:
 - Bictegravir + tenofovir alafenamide + emtricitabine (Biktarvy)
 - Dolutegravir + abacavir + lamivudine (Triumeq)
 - Dolutegravir + rilpivirine (Juluca)
 - Dolutegravir + lamivudine (Dovato)
 - Elvitegravir + cobicistat + tenofovir alafenamide + emtricitabine (Genvoya)
 - Elvitegravir + cobicistat + tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine, or (Stribild)
- However, all combination focus on the **combination of different viral targets !!**

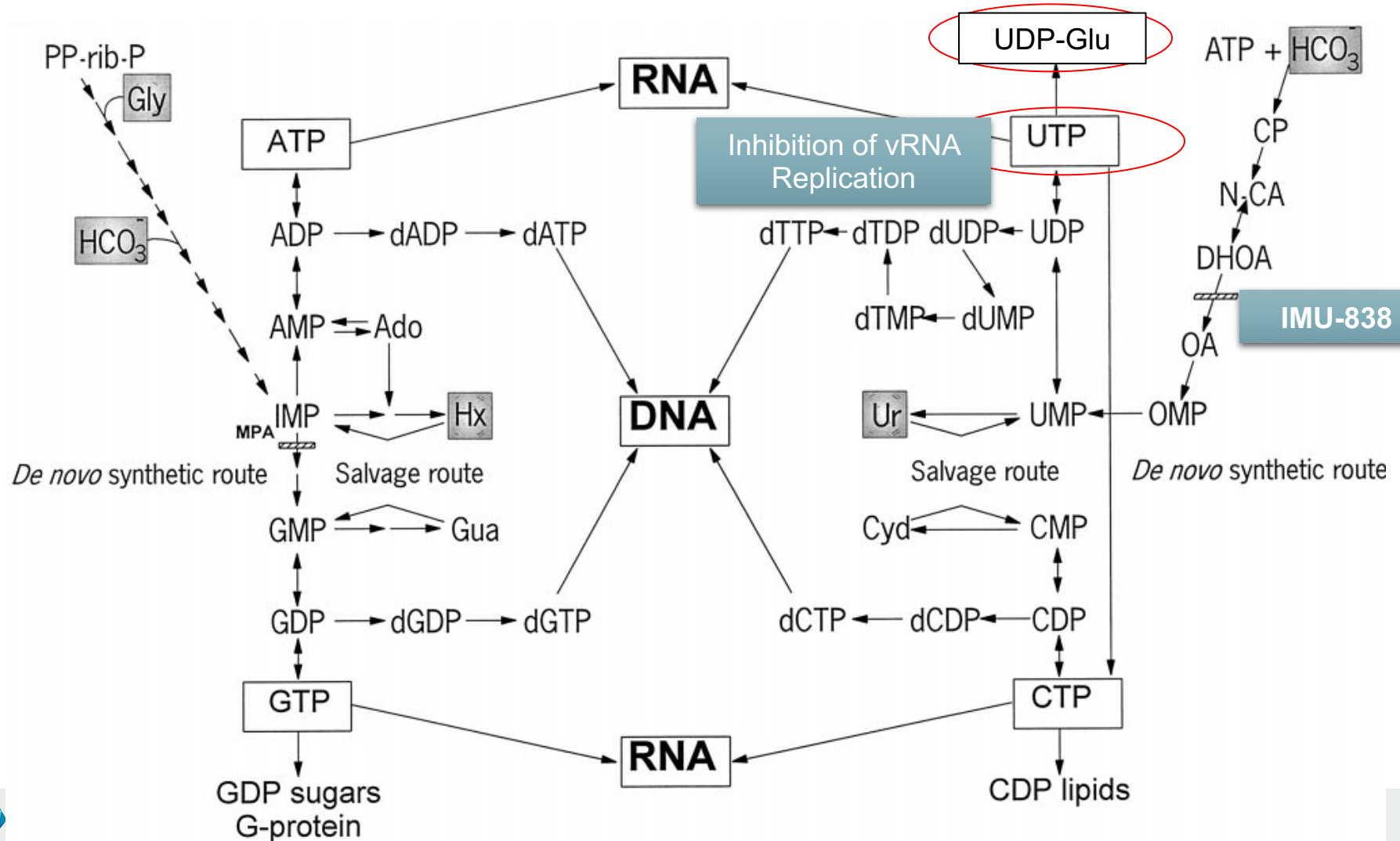


Virus use the host cells for replication

- Viruses use the **infrastructure of host cells** for their replication and reproduction
- Reactivation and replication is highly dependent on the **supply of nucleotides** and amino acids by the host cell
- Blockage of this supply (e.g. pyrimidine supply by DHODH inhibition) is an efficacious way to **prevent replication** and reactivation of viruses
- DHODH inhibition efficiently **lowers virulence** which could protect humans from severe cases

Mechanism of Antiviral Activity of IMU-838

Inhibition of capsid formation



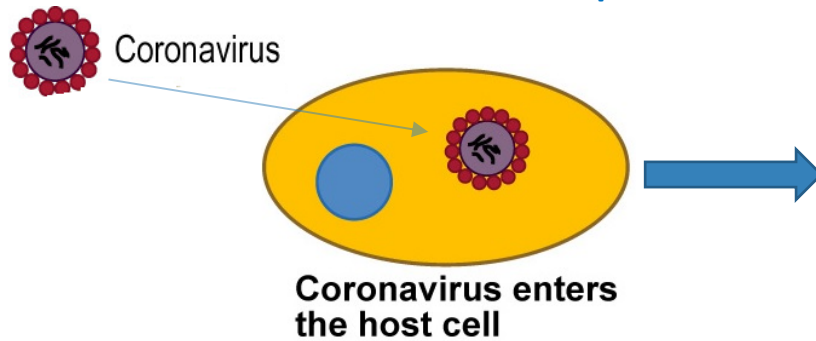


Potential Advantage of DHODH Inhibitors

- Targeting the host provides **broad antiviral** spectrum activity
- Blocking viral replication and overcoming potential viral mutagenesis
- May act **directly on the virus replication** in the infected cells and in addition induce innate immune response
- **Targeting virulence** would specifically lead to benefit of more severe clinical cases
- DHODH inhibition is selective towards activated and infected cells and therefore doesn't cause broad and difficult to manage side effects seen with antimetabolites

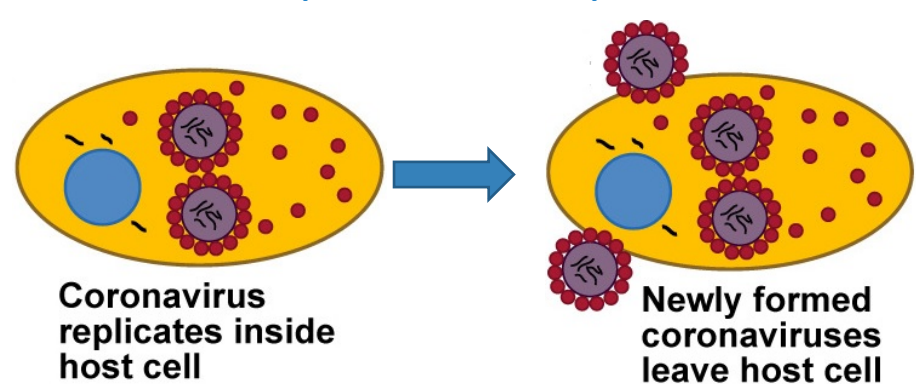
Revised Concept of Antiviral Combinations Using IMU-838

- **Conventional antiviral therapies**



- Focuses on viral replication targets or virus/host interactions
- Are subject to genetic variability

- **IMU-838 (DHODH Inhibitor)**



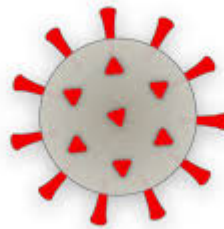
- Focuses on host cell replication targets (DHODH required for synthesis of virus RNA)
- Has immunomodulatory effect (DHODH inhibitors are known to inhibit highly activated immune cells)
- Inhibits cytokine release (prevents or dampens secretion of inflammatory cytokines)

Revised Concept of Antiviral Combinations Using IMU-838 - Combination of Virus and Host Cell Targeting

Conventional antiviral therapies

IMU-838 (DHODH Inhibitor)

Inhibit virus replication
via viral targets



Inhibit virus replication
via host cell targets

Combination of antiviral therapy (oseltamivir) and DHODH inhibitor has shown synergetic effects with increase in survival of H1N1-infected animals to 100%

Xiong R, et al. Novel and potent inhibitors targeting DHODH, a rate-limiting enzyme in de novo pyrimidine biosynthesis, are broad-spectrum antiviral against RNA viruses including newly emerged coronavirus SARS-CoV-2. *bioRxiv*. March 2020:2020.03.11

Recent publication (11-Mar-2020) from scientists in Wuhan

Showing strong activity of DHODH inhibitors on SARS-CoV-2 (in-vitro cell data and in-vivo animal data)

Novel and potent inhibitors targeting DHODH, a rate-limiting enzyme in *de novo* pyrimidine biosynthesis, are broad-spectrum antiviral against RNA viruses including newly emerged coronavirus SARS-CoV-2

Rui Xiong^{2,†}, Leike Zhang^{3,†}, Shiliang Li^{2,†}, Yuan Sun³, Minyi Ding², Yong Wang¹, Yongliang Zhao¹, Yan Wu³, Weijuan Shang³, Xiaming Jiang³, Jiwei Shan², Zihao Shen², Yi Tong², Liuxin Xu², Chen Yu¹, Yingle Liu¹, Gang Zou⁴, Dimitri Lavillete⁴, Zhenjiang Zhao², Rui Wang², Lili Zhu², Gengfu Xiao³, Ke Lan¹, Honglin Li^{2,*}, Ke Xu^{1,4,*}

¹ State Key Laboratory of Virology, College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China

² Shanghai Key Laboratory of New Drug Design, State Key Laboratory of Bioreactor Engineering, School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China

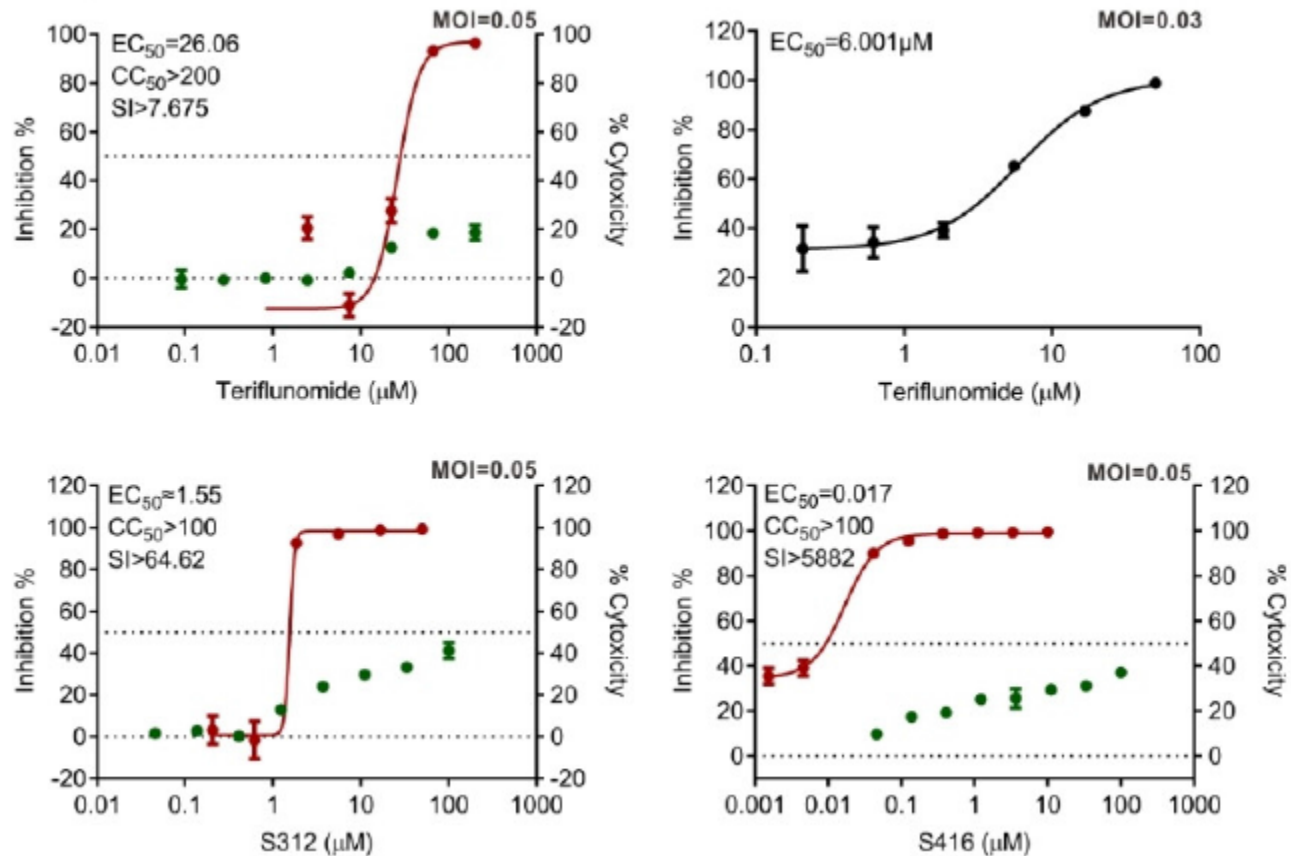
³ State Key Laboratory of Virology, Wuhan Institute of Virology, Center for Biosafety Mega-Science, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, China

⁴ CAS Key Laboratory of Molecular Virology and Immunology, Institut Pasteur of Shanghai, Chinese Academy of Sciences; University of Chinese Academy of Sciences, 320 YueYang Road, Shanghai 200031, China

Published in. *bioRxiv*. March 2020:2020.03.11

Multiple DHODH inhibitors were shown to inhibit replication of SARS-CoV-2 virus

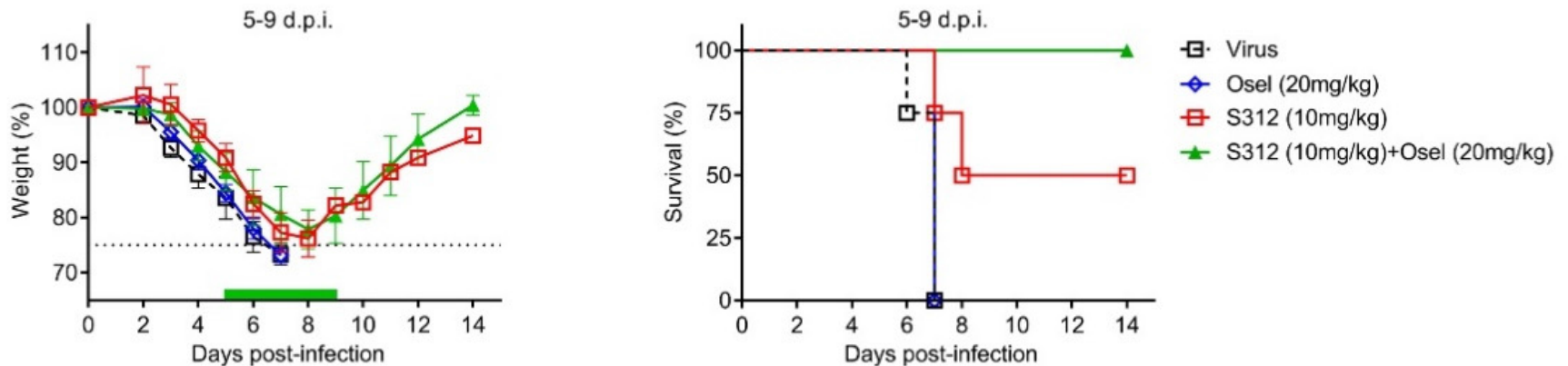
C SARS-CoV-2



Xiong R, et al. Novel and potent inhibitors targeting DHODH, a rate-limiting enzyme in de novo pyrimidine biosynthesis, are broad-spectrum antiviral against RNA viruses including newly emerged coronavirus SARS-CoV-2. *bioRxiv*. March 2020:2020.03.11

Synergistic effect on survival of using antiviral drug in combination with DHODH inhibitor

BALB/c mice were intranasal infected with 4000PFU of A/WSN/33 virus and then intraperitoneal injected (i.p.) with PBS, DHODH inhibitor S312 (2.5, 5, 10mg/kg), Oseltamivir (20mg/kg) and S312+Oseltamivir (10mg/kg+20mg/kg) once per day from D1-D14 respectively.

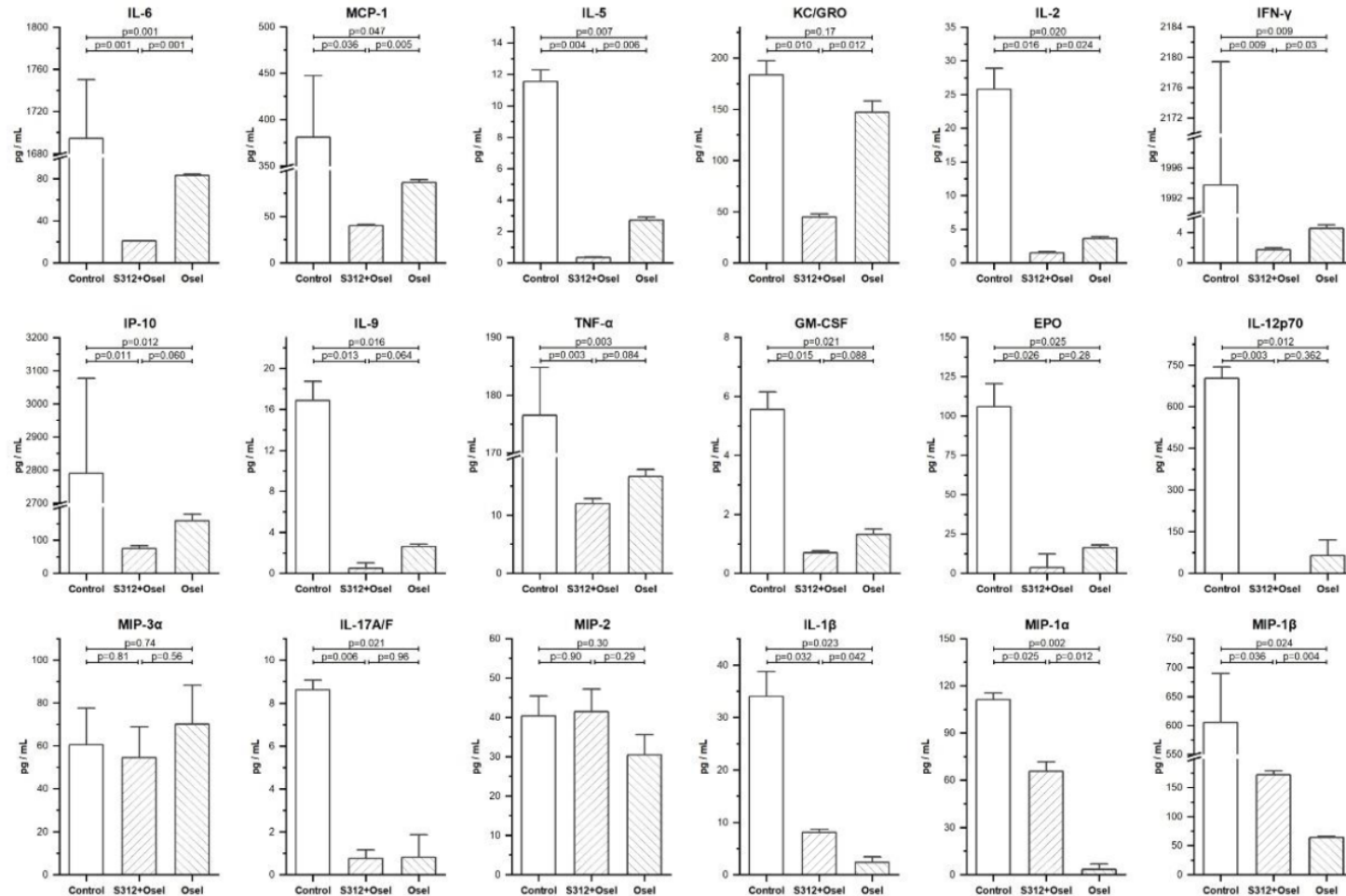


The *in vivo* efficacy of the DHODH inhibitor S312 was compared to oseltamivir in middle-to-late phase influenza A infection (WSN or 2009 pandemic H1N1). When mice were administered oseltamivir in middle-to-late phase, survival was 0% after 14 days. However, survival was 50% when treated with the DHODH inhibitor S312 alone and 100% when treated with combination therapy (S312+oseltamivir).

Xiong R, et al. Novel and potent inhibitors targeting DHODH, a rate-limiting enzyme in de novo pyrimidine biosynthesis, are broad-spectrum antiviral against RNA viruses including newly emerged coronavirus SARS-CoV-2. *bioRxiv*. March 2020:2020.03.11

DHODH inhibitor was shown to inhibit cytokine/chemokine blood levels of H1N1-infected mice better than Oseltamivir

B



Xiong R, et al. Novel and potent inhibitors targeting DHODH, a rate-limiting enzyme in de novo pyrimidine biosynthesis, are broad-spectrum antiviral against RNA viruses including newly emerged coronavirus SARS-CoV-2. *bioRxiv*. March 2020:2020.03.11

Characteristics of IMU-838

- Selective and highly potent DHODH inhibitor
- DHODH inhibitors are known to exhibit strong and broad-spectrum antiviral effects
- Only DHODH inhibitor in advanced clinical development for non-oncology indications
- 2 DHODH inhibitors approved for commercial use: leflunomide and teriflunomide. Both drugs have drawbacks making them undesirable for use in COVID-19 patients:
 - Both drugs have so called off-target effects on kinases such as EGFR causing an array of side effects and have several black box warnings.
 - The drugs have a 16-day blood half-life but are given once daily, and reach their therapeutic blood levels only within months, too long for use in an emergency situation.
- IMU-838 is a second generation DHODH inhibitor with much improved properties:
 - Once daily dosing. Blood $t_{1/2}$ of about 30 h. Reaches therapeutic levels within a few hours.
 - No off-target effects. No signal for liver problems, no diarrhea, no neutropenia, no alopecia, no increased rate of infections, no EKG abnormalities.
- IMU-838 has demonstrated that broad antiviral activity (HIV, Hepatitis C virus, CMV, Arena virus, Influenza A) below the known trough level concentrations achieved in patients (10-15 μ M vidofludimus)
- Currently in Phase 2 clinical trials for ulcerative colitis and MS, about 500 humans already exposed to vidofludimus, safety profile similar to placebo arm in previous trials
- Active IND in US, can be used to start investigator or company trials very efficiently
- Availability of GMP-drug for clinical studies using large-scale production

Antiviral Activities of IMU-838

- We have identified that IMU-838 is broadly active against various RNA and DNA viruses
- Test of anti coronavirus activity is currently ongoing – data is expected to be available in the next couple of days

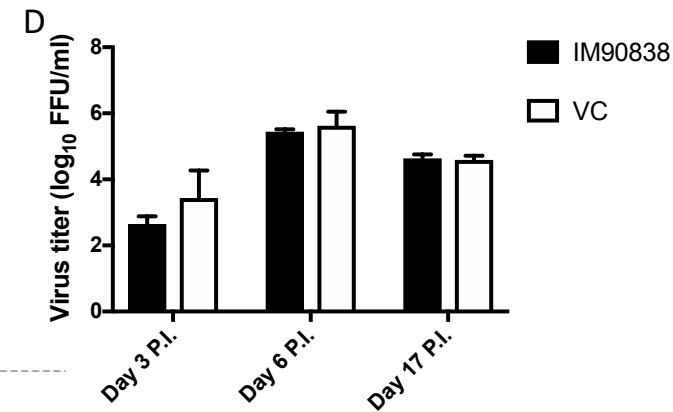
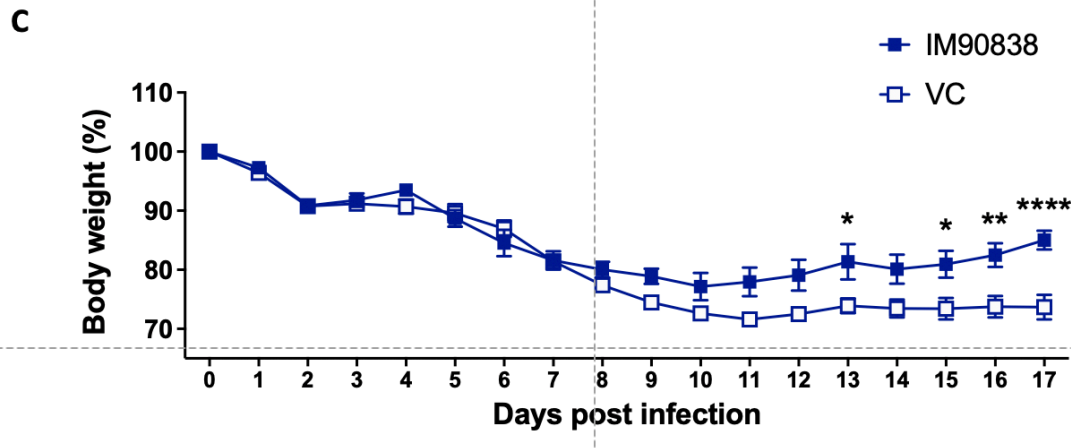
	IMU-838 IC ₅₀	Test System
hDHODH	0.12 µM	In vitro protein human
mDHODH	10.0 µM	In vitro protein mouse
Cytotox on Fibroblasts	> 30 µM	cellular
Cytotx on HepG2 cells	> 50 µM	cellular
HIV	2.2 µM 2.0 µM	RT p24
HCV	4.64µM	Replicon, Luc.
Lassa fever Arena Virus	2.8 µM	Plaque reduction

IMU-838 Broad Antiviral Activity

Virus	Taxonomy	Test system	Result	Reference
Influenza A	Influenza, single stranded RNA	A549, Fowl Plaque virus (H7N7), MOI 0.01, plaque reduction	Potent inhibition of plaque formation	University of Münster
HIV	Retrovirus	Human PBMCs infected with HIV-191US005 (CCR5-tropic, subtype B), RT and p24	IC50 2µM	Southern Research
Lassa fever/different types of Mammarena viruses	Arena viruses, single stranded RNA	Cell line (Vero and A549) and animal model	Active in cell lines with 2.8µM IC50 and body weight gain in mouse model	Scripps Institute, San Diego
Corona virus	Single stranded RNA	OC43, plaque reduction	Ongoing	Retrovirox, San Diego
CMV	beta-herpes virus, double stranded DNA	Human fibroblasts, GFP based replication assay	IC50 7.4µM (activity in same range as clinically used ganciclovir)	University of Erlangen-Nürnberg
Hepatitis C	Flaviviridae, single stranded RNA	HCV replicon, Luc activity	4.64µM	Southern Research

Lassa Fever Arena Virus – Scripps Institute

- Animal model with IMU-838*
 - Demonstrates reduction of virulence by IMU-838
 - No clearance of viral load



C57BL/6 mice (n=4) were orally treated with IM90838 (300 mg/kg/day) for 17 days or vehicle control (VC). Both group of mice were challenged with 2×10^6 pfu of rCl-13. Body weight changes (C) and sera virus titers (D) were determined at indicated time points.

*J. de la Torre, submitted for publication

Potential Clinical Testing Strategy (Under Discussion)

- Add DHODH inhibitor IMU-838 to backbone antiviral therapy considered for treatment in COVID-19 patients
 - Creates combination therapy including suppression of virus replication via host cell mechanisms (pyrimidine suppression for host cell RNA synthesis)
- IMU-838 is safe oral treatment option adding targeted immunomodulatory effects
 - IMU-838 targets hyperreactive immune cells, may likely be helpful for limiting the overexuberant inflammatory response in SARS
 - IMU-838 prevents cytokine release (Specifically IL-17A and IL-17F)
- Examples of backbone antiviral therapy could be:
 - Remdesivir + IMU-838
 - Kaletra (lopinavir and ritonavir) + IMU-838
 - Favilavir + IMU-838
 - Other or even single agent
- Clinical trial endpoints (tbd)
 - 28-day all-cause mortality
 - percentage free from mechanical ventilation
 - percentage free from oxygen supplement
- Patient population:
 - Confirmed COVID-19 infection, moderate to severe disease, without current need for mechanical ventilation, exclusion of patients who can't take drugs orally

Further Information



About Immunic





Our Vision

We are developing new therapies with best-in-class potential for the treatment of chronic inflammatory and autoimmune diseases.

Key Investment Highlights

Three potential best-in-class oral therapies

- IMU-838: Potent DHODH inhibitor currently tested in **three phase 2 studies**
- IMU-935: **Oral IL-17 inhibitor** with substantial potential
- IMU-856: Novel target – potentially disease modifying for GI disorders

High value markets

- Autoimmune & immunology with **high unmet medical needs**
- **Large markets** for IBD, MS and psoriasis with multibillion USD sales potential

Strong IP position

- IMU-838: Granted patents **until 2031**, patent application coverage **until 2038**
- IMU-935: **New compound IP** filed in 2017
- IMU-856: Compound patent filed in 2018

Experienced global management team

- Experienced management team with strong track record and over 90 years of leadership experience in the pharmaceutical industry
- Headquartered in New York with R&D operations in Munich, Germany

Strong balance sheet

- Well financed with cash runway to near-term value-driving events
- Cash position of USD 29.4 million (as of December 31, 2019)
- **Cash expected to last into Q1 2021**

Immunic Leadership Team

Company is led by an experienced management team



Daniel Vitt, PhD
CEO & President



Andreas Muehler, MD, MBA
CMO



Hella Kohlhof, PhD
CSO



Manfred Groeppel, PhD
COO



Sanjay S. Patel, CFA
CFO

Renowned international board of directors



Duane Nash, MD, JD, MBA
Chairman, Former Director of
Vital Therapies



Daniel Vitt, PhD
CEO & President of
Immunic



Tamar Howson, CFA
Independent Director



Barclay "Buck" A. Phillips
Independent Director



Joerg Neermann, PhD
LSP

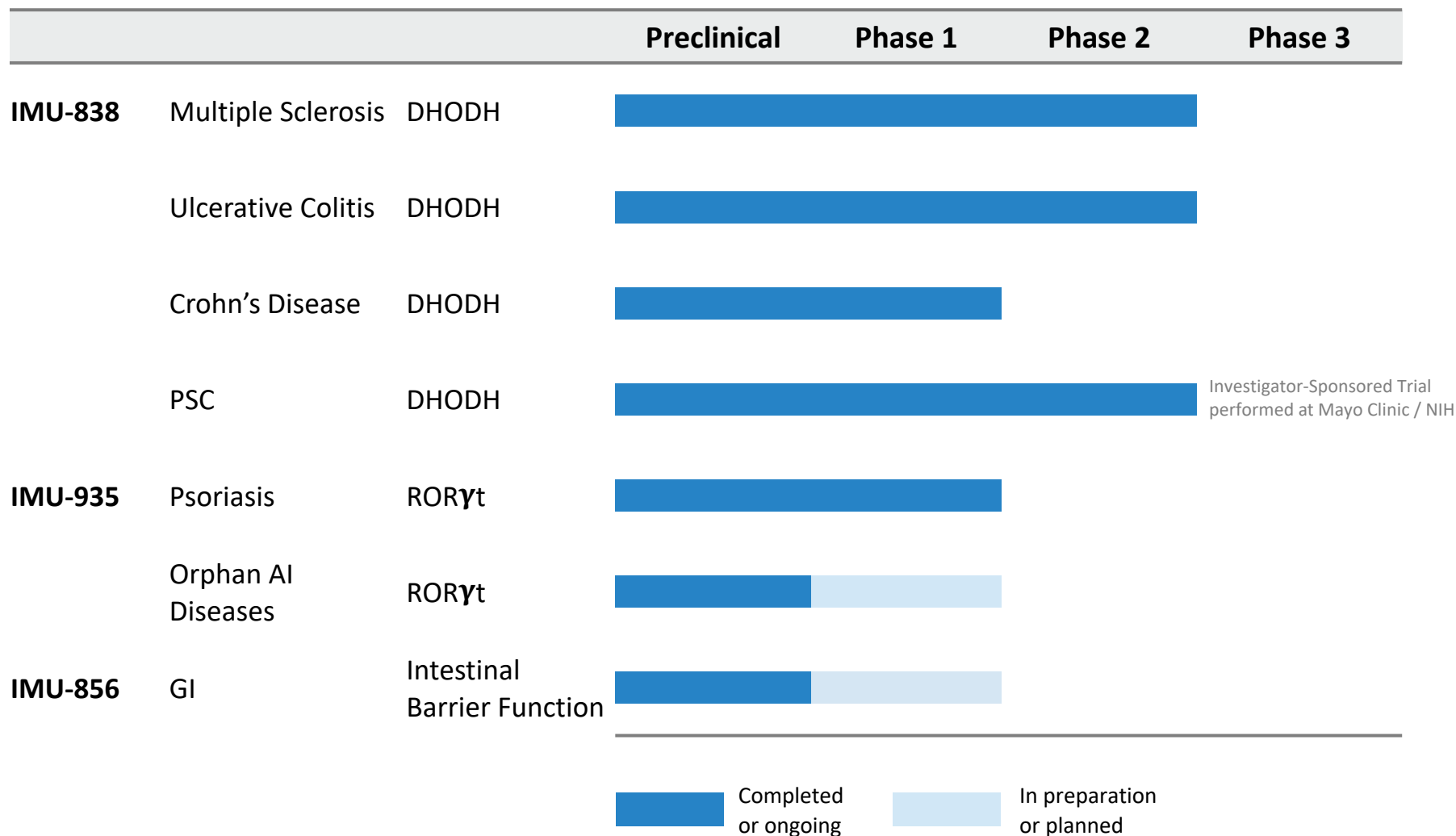


Vincent Ossipow, PhD, CFA
Omega Funds



Jan Van den Bossche
Fund+

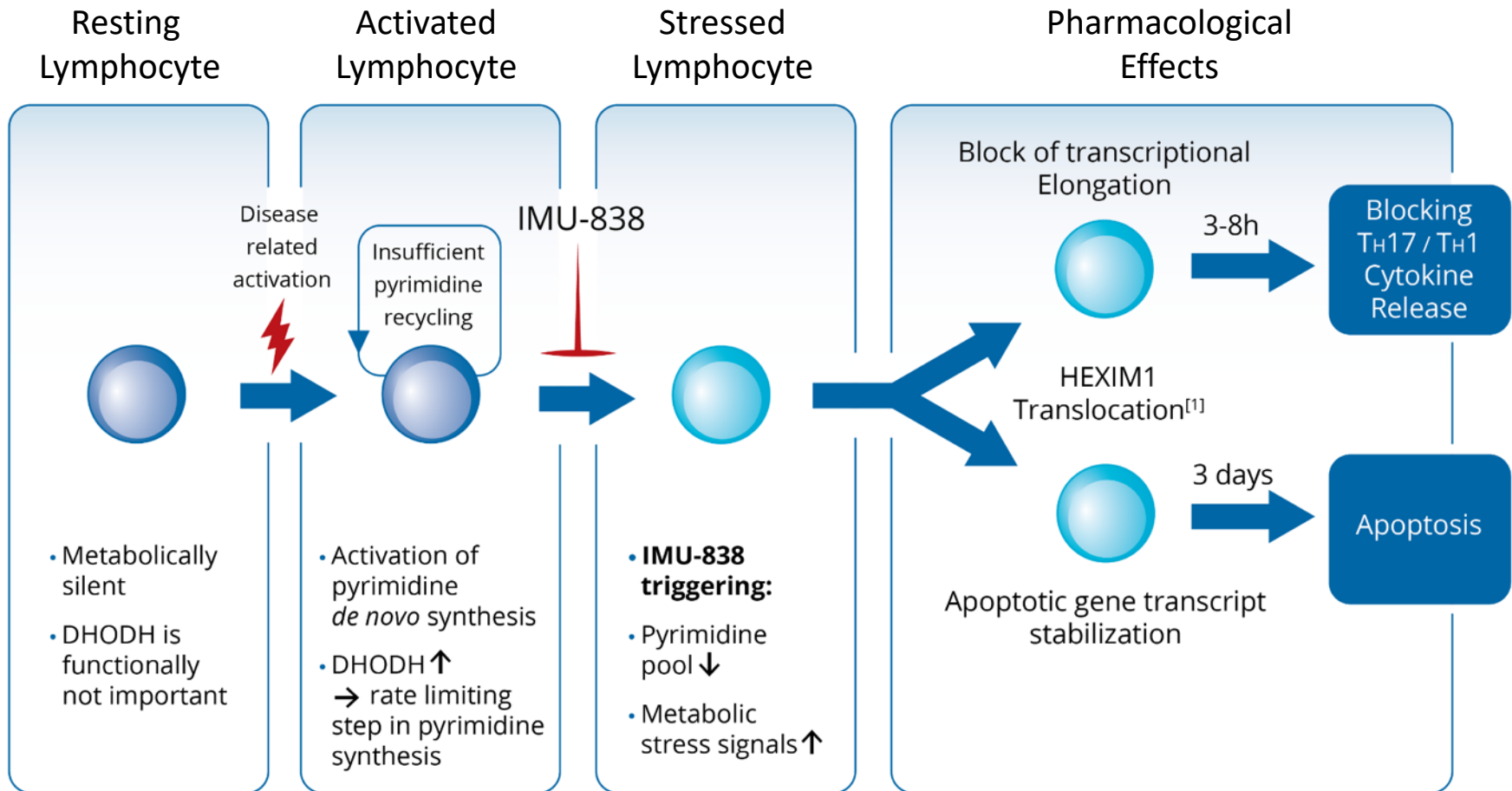
Development Pipeline



IMU-838



Mode of Action: DHODH Targeting Leads to Metabolic Stress in Metabolically Activated Cells



[1] Tan et al., 2016, Molecular Cell 62, 34-46

Key Advantages of Targeting DHODH

DHODH target allows **selective targeting** of metabolically highly activated cells^[1]

IMU-838 has shown **anti-viral activity** which could prevent virus reactivation^[2]

Other **DHODH inhibitors** had **no PML risk** due to anti-viral effects^[3]

Aubagio® demonstrated good activity in **preventing disability progression**^[4]

[1] Klotz et al., Sci. Transl. Med. 11, eaao5563, 2019.

[2] Marschall et al., Antiviral Res., 2013;10:640-648.

[3] Chahin S and Berger JR. J. Neurovirol. 2015;21:623-631.

[4] Confavreux C et al. Lancet Neurol. 2014;13:247-56.



IMU-838: A New, “Easy-to-Use” Treatment Option for RRMS

- IMU-838 **does not inhibit kinases**, such as EGFR and Aurora A, at relevant concentrations
 - **No decrease of bone marrow cellularity observed** in animal experiments at high doses^[1]
 - **No increased rate of diarrhea, neutropenia or alopecia** observed so far^[2]
- Convenient half-life of ~30 hours, reaching steady state in 5-7 days^[3]
- IMU-838 likely not to require accelerated wash-out procedures for treatment discontinuations
 - Most patients with **undetectable blood levels at 10 days** after last dose^[3]

[1] Kulkarni et al., Am. J. of Pathology, 2010;176: 2840 – 2847.

[2] Muehler et al., Drugs in R&D. 2019 Dec;19(4):351-366.

[3] Muehler et al., ECTRIMS 2019, Abstract A-1026-0031-00242.

IMU-838: Compelling Safety and Efficacy Data

- Safety

- Animal and in-vitro data show **selective effect** on activated immune cells and **no general detrimental effect** on bone marrow
- Already more than **400 individuals treated** with active moiety of IMU-838
- Two phase 1 trials of IMU-838 formulation established its safety up to **daily doses of 50 mg**
- Safety profile **similar to placebo** at therapeutically used doses
- **No increased rate of infections and infestations** compared with placebo in clinical trials
- Interim dosing analysis of the ongoing phase 2 study in ulcerative colitis showed that all three doses in the trial **did not show unacceptable intolerance**

- Efficacy

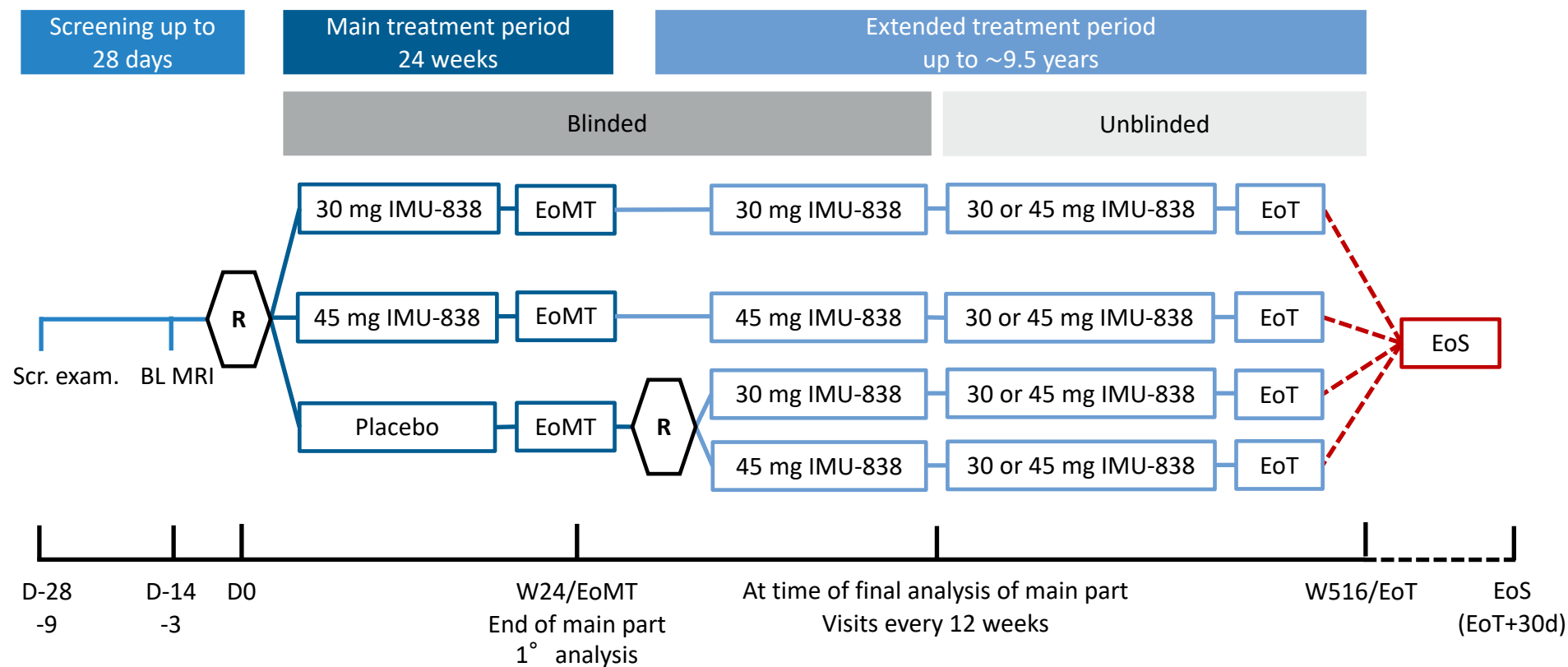
- Mechanism of DHODH inhibition already established successfully in rheumatoid arthritis and multiple sclerosis
- Investigator trials with other DHODH inhibitors have shown positive effects on Crohn's disease patients
- **Proof-of-concept** trial using IMU-838 active moiety (ENTRANCE trial) provided initial efficacy results in steroid-dependent IBD patients



IMU-838: Phase 2 Clinical Trial in RRMS

- Phase 2 trial in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)*
- Study Design
 - Primary endpoint: cumulative number of combined unique active (CUA) MRI lesions, up to week 24
 - Central reading of MRI
 - Study enrolled 210 patients in 36 centers across four European countries
- Timelines
 - Study started in February 2019; enrollment of 210 patients was completed in October 2019 – after 8.5 months only
 - Currently estimated to deliver top-line data in Q3 2020
 - Positive data would allow for quick start of phase 3 study in RRMS

IMU-838: Phase 2 Trial Design in RRMS



Potential Positioning of IMU-838 in RRMS



Prevents **virus reactivations**, and potentially PML^[1]

Slows disability progression, due to unique properties of DHODH inhibitors^[2]

Sustained activity even after multiple prior DMTs^[3]

Superior safety profile^[4] may enable (for the first time) **combination/maintenance therapies** with highly effective DMTs

[1] Chahin S and Berger JR. J. Neurovirol. 2015;21:623-631.

[2] Confavreux C et al. Lancet Neurol. 2014;13:247-56.

[3] Freedman M et al. Mult Scler. 2018;24:535-9.

[4] Muehler et al., Drugs in R&D. 2019 Dec;19(4):351-366.

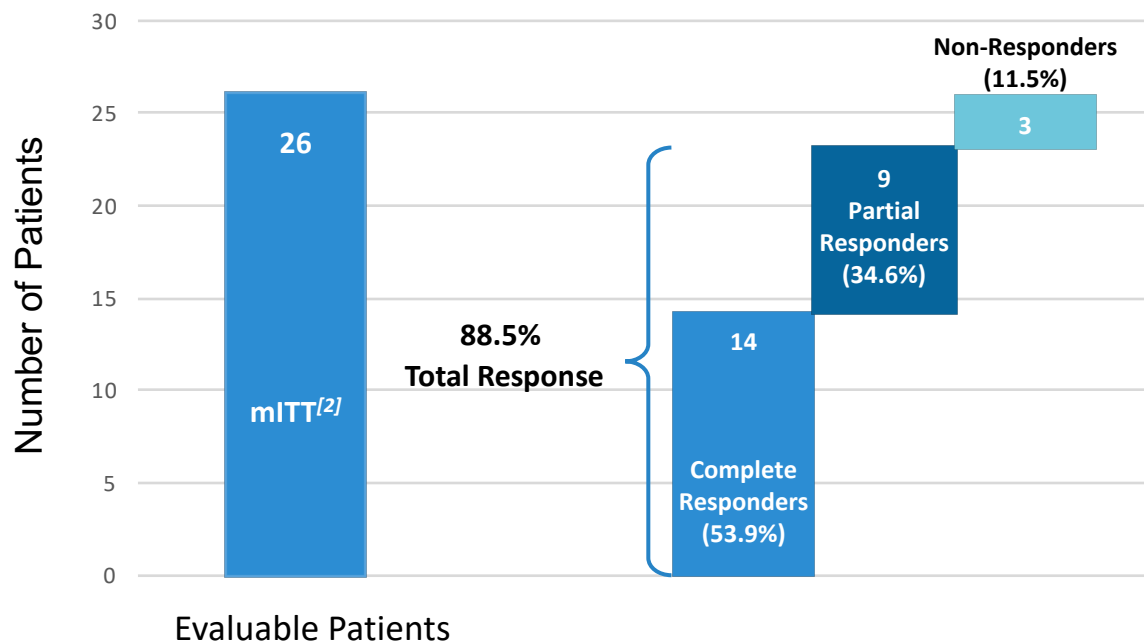
Phase 2 Study Ulcerative Colitis



IBD Phase 2a ENTRANCE: Primary Efficacy Results

ENTRANCE study:^[1]

- Study performed with active moiety vidofludimus
- All patients failed two attempts to taper down steroids
- Open-label
- Primary efficacy endpoint: steroid-free/steroid-reduced remission (week 12)



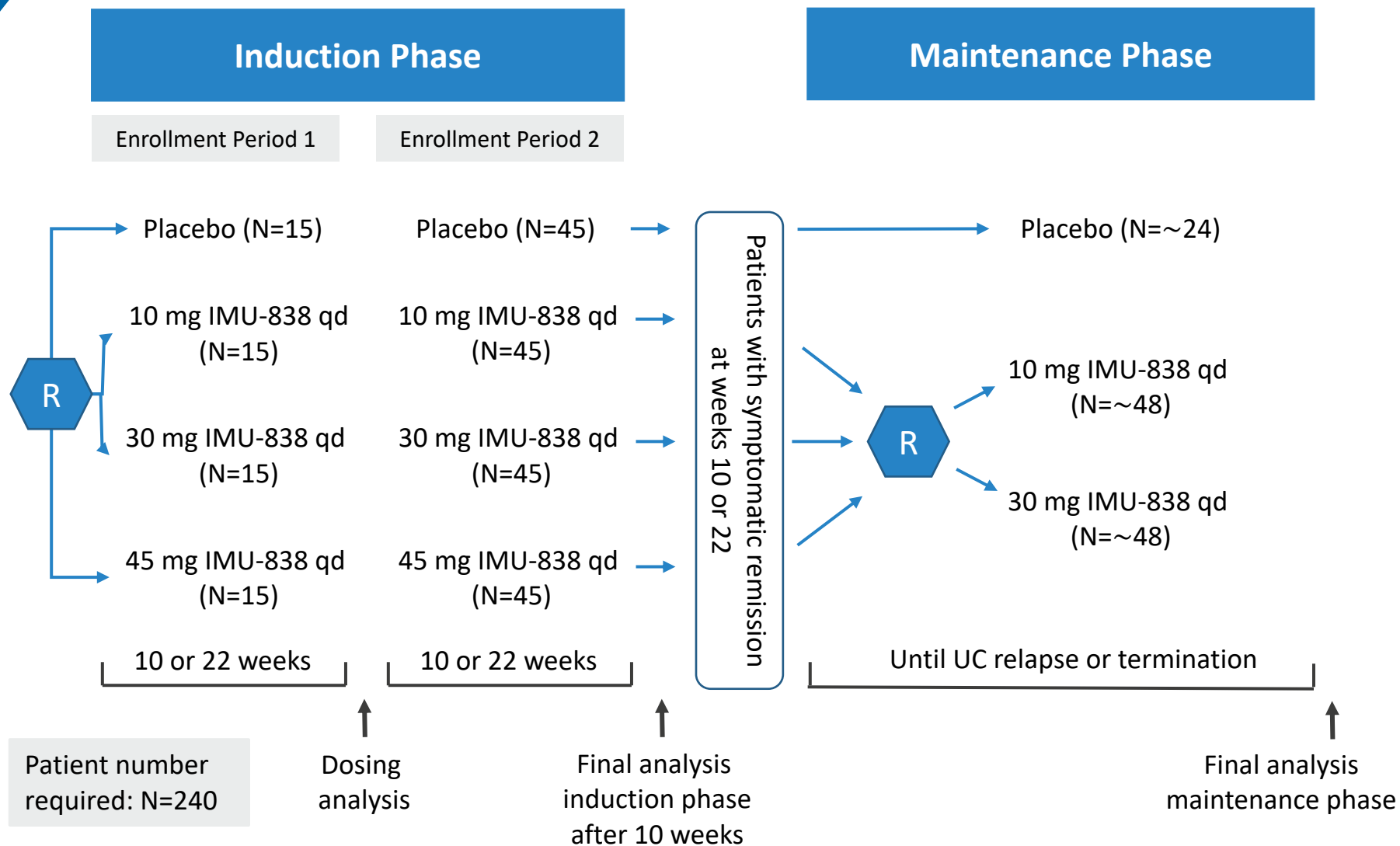
IMU-838 had response rates of:
85.7% in Crohn's disease
91.7% in ulcerative colitis



IMU-838: Clinical Phase 2 in UC Ongoing

- Active IND in the US; study started in April 2018
- Study design*
 - Central endoscopy assessment for active disease for study eligibility in order to reduce placebo rate
 - Endpoint measuring proportion of patients with symptomatic remission and endoscopic healing at week 10
 - Number of patients estimated to be 240
- Currently more than 70 active sites in 9 countries
 - USA, Western, Central and Eastern Europe
- Interim dosing analysis performed end of August 2019
 - Performed by an unblinded, independent data review committee
 - Immunic hypothesized 30 mg to be the lowest effective dose and therefore anticipated that the 10 mg dose might be discontinued
 - 10 mg surprisingly also showed hints of activity
 - All three doses are being continued

IMU-838: Phase 2 Trial Design in UC

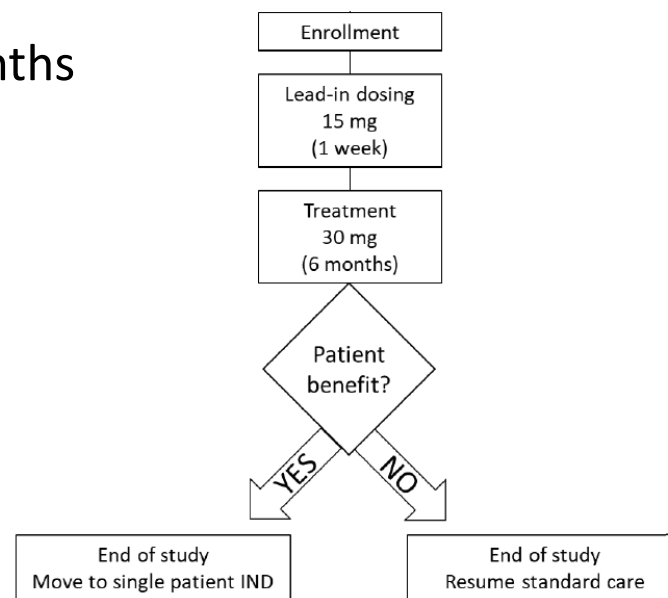


Phase 2 Study
Primary Sclerosing Cholangitis
(PSC)
IST at Mayo Clinic



IMU-838: Phase 2 Proof-of-Concept Study in Primary Sclerosing Cholangitis (PSC)

- Ongoing investigator-sponsored trial (IST): Single-arm, open-label, exploratory study planning to enroll 30 patients, aged 18 to 75 years*
 - Conducted at two Mayo Clinic sites in Arizona and Minnesota by Prof. Keith Lindor, MD, and Elisabeth Carey, MD, supported by NIH funding
 - Dosing: 30 mg IMU-838 qd for six months
 - Primary endpoint: change in serum alkaline phosphatase (ALP) at six months compared to baseline
- Study started in August 2019
- Positive data should enable immediate start of a pivotal trial in this orphan indication by Immunic



Study Flow Chart

Safety Summary

IMU-838



Safety Summary IMU-838

- Summary of exposure
 - In total and counting both formulations, *more than 400 individuals* have been exposed to vidofludimus to date.
- Safety profile similar to placebo
 - No signal for DILI (or higher risk of LFT elevations)
 - No signal for neutropenia
 - No increased rates of infections & infestations
 - No QT prolongation
- Most frequent AEs for IMU-838 during Phase 1:
 - Headache
 - Flatulence
 - Common cold
 - Positive urine dipstick
- Adverse event of special interest
 - Dose-dependent increase of RBC in urine at supratherapeutic doses (not seen at the currently used therapeutic doses)

There is currently no signal for hepatotoxicity

IMU-838

Module 2.7.4

Final 1.0 22-Nov-2017

Page 44 of 72

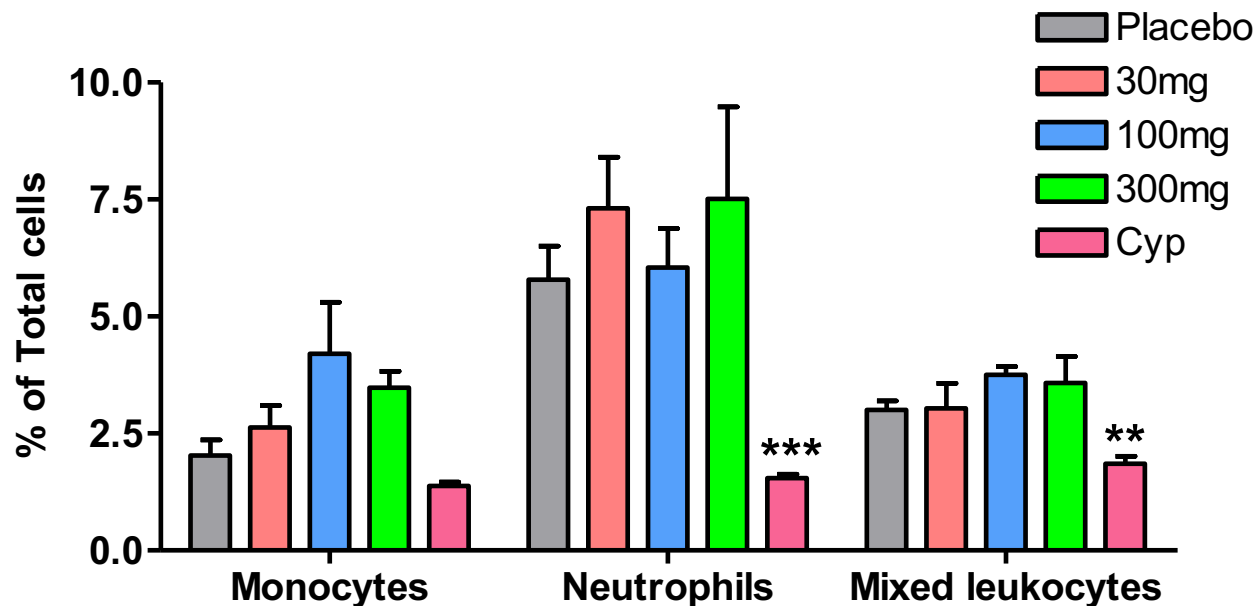
Table 34: Adverse events concerning the hepatobiliary system across all 4SC-101 studies

Study SC12267- 4SC-101 [dose in mg]	Number (%) of subjects								
	1-2003		2-2004		3-2005		5-2009		4-2008
	17.5-350	Pbo	35-70	Pbo	20-35	Pbo	35	Pbo	35
System organ class									
Preferred term	N = 42	N = 15	N = 24	N = 9	N = 77	N = 44	N = 122	N = 119	N = 34
Hepatobiliary dis.									
Biliary colic	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.8)	-
Cholecystitis	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (2.9)
Hepatic pain	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.8)	-
Hepatic steatosis	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.8)	-
Hepatocellular injury	-	-	-	-	-	-	1 (0.8)	-	-
Investigations									
ALT incr.	-	-	1 (4.2)	-	1 (1.3)	-	-	1 (0.8)	-
AST incr.	-	-	-	-	1 (1.3)	-	-	-	-
Blood AP incr.	-	-	-	-	-	-	4 (3.3)	1 (0.8)	-
Blood bilirubin incr.	-	-	-	-	1 (1.3)	-	-	-	-
GGT incr.	-	-	1 (4.2)	-	1 (1.3)	-	1 (0.8)	1 (0.8)	-
Hepatic enzyme incr.	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.8)	-
Urine bilirubin incr.	1 (2.4)	-	-	-	-	-	-	-	-

AP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, dis. = disorders, GGT = gamma glutamyl transferase, incr. = increased, N = number of subjects, pbo = placebo.

IMU-838 Does Not Induce Neutropenia

- No bone marrow toxicity was determined in an SLE animal model even at high doses of vidofludimus



Vidofludimus does not induce monocyto-, neutro- and leukopenia indicating a significantly lower bone marrow toxicity compared to Cyclophosphamide.

New publication: Safety summary IMU-838 COMPONENT

Table 8 All treatment-emergent adverse events involving diarrhea, alopecia, or neutropenia

MedDRA SOC	MedDRA preferred term	Vidofludimus (N= 122)	Placebo (N= 119)	Total (N= 241)
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	7 (5.7)	7 (5.9)	14 (5.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Blood and lymphatic system disorders	White blood cell disorder	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
Investigations	Neutrophil count abnormal	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

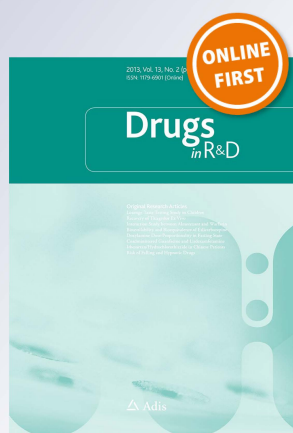
Data are expressed as *n* (%)

MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities, *N* number of patients, *SOC* system organ class

*The Selective Oral Immunomodulator
Vidofludimus in Patients with Active
Rheumatoid Arthritis: Safety Results from
the COMPONENT Study*

**Andreas Muehler, Hella Kohlhof,
Manfred Groeppel & Daniel Vitt**

Drugs in R&D
ISSN 1174-5886
Drugs R D
DOI 10.1007/s40268-019-00286-z



Springer

Table 5 All hepatobiliary treatment-emergent adverse events

Hepatobiliary TEAEs by MedDRA SOC	Hepatobiliary TEAEs by MedDRA Preferred Term	Vidofludimus (N= 122)	Placebo (N= 119)	Total (N= 241)
Hepatobiliary disorders		1 (0.8)	3 (2.5)	4 (1.7)
	Biliary colic	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	Hepatic pain	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	Hepatic steatosis	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	Hepatocellular injury	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Investigations (hepatobiliary related)		5 (4.1)	4 (3.4)	9 (3.7)
	Blood alkaline phosphatase increased	4 (3.3)	1 (0.8)	5 (2.1)
	γ -Glutamyltransferase increased	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
	Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
	Hepatic enzyme increased	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

Data are expressed as *n* (%)

MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities, *N* number of patients, *SOC* system organ class, *TEAEs* treatment-emergent adverse events

IMU-838: Compelling Safety and Efficacy Data

- Safety

- Animal and in-vitro data show **selective effect** on activated immune cells and **no general detrimental effect** on bone marrow
- Already more than **400 individuals treated** with active moiety of IMU-838
- Two phase 1 trials of IMU-838 formulation established its safety up to **daily doses of 50 mg**
- Safety profile **similar to placebo** at therapeutically used doses
- **No increased rate of infections and infestations** compared with placebo in clinical trials
- Interim dosing analysis of the ongoing phase 2 study in ulcerative colitis showed that all three doses in the trial **did not show unacceptable intolerance**

- Efficacy

- Mechanism of DHODH inhibition already established successfully in for broad antiviral effects
- IMU-838 has shown antiviral activity against a range of different viruses at concentrations that are achievable to currently used doses in clinical trials
- **Proof-of-concept** investigation by Wuhan scientists showing that DHODH inhibitors are active against SARS-CoV-2 virus*

* Xiong R, et al. Novel and potent inhibitors targeting DHODH, a rate-limiting enzyme in de novo pyrimidine biosynthesis, are broad-spectrum antiviral against RNA viruses including newly emerged coronavirus SARS-CoV-2. *bioRxiv*. March 2020:2020.03.11

Literature



Literature regarding Antiviral Activity of DHODH

1. Wang, Y. et al. Cross Talk between Nucleotide Synthesis Pathways with Cellular Immunity in Constraining Hepatitis E Virus Replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 60, 2834–2848 (2016).
2. Chung, D.-H. et al. Discovery of a Broad-Spectrum Antiviral Compound That Inhibits Pyrimidine Biosynthesis and Establishes a Type 1 Interferon-Independent Antiviral State. *Antimicrob. Agents Chemother.* 60, 4552–4562 (2016).
3. Luthra, P. et al. Inhibiting pyrimidine biosynthesis impairs Ebola virus replication through depletion of nucleoside pools and activation of innate immune responses. *Antiviral Research* 158, 288–302 (2018).
4. Xu, Y. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature Medicine* 1–4 (2020) doi:[10.1038/s41591-020-0817-4](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4).
5. i, L. et al. Positive transcription elongation factor b (P-TEFb) contributes to dengue virus-stimulated induction of interleukin-8 (IL-8). *Cellular Microbiology* 12, 1589–1603 (2010).
6. Novel and potent inhibitors targeting DHODH, a rate-limiting enzyme in de novo pyrimidine biosynthesis, are broad-spectrum antiviral against RNA viruses including newly emerged coronavirus SARS-CoV-2 | bioRxiv. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.983056v1>.
7. Leflunomide/teriflunomide inhibit Epstein-Barr virus (EBV)-induced lymphoproliferative disease and lytic viral replication. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546479/>.
8. Cheung, N. N. et al. Broad-spectrum inhibition of common respiratory RNA viruses by a pyrimidine synthesis inhibitor with involvement of the host antiviral response. *Journal of General Virology*, 98, 946–954 (2017).
9. Li, G. & Clercq, E. D. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery* 19, 149–150 (2020).
10. Yang, C.-F. et al. Novel AR-12 derivatives, P12-23 and P12-34, inhibit flavivirus replication by blocking host de novo pyrimidine biosynthesis. *Emerg Microbes Infect* 7, (2018).
11. Chen, S. et al. Suppression of pyrimidine biosynthesis by targeting DHODH enzyme robustly inhibits rotavirus replication. *Antiviral Res.* 167, 35–44 (2019).
12. Edwards, K. R., Turner, T. J., Jr, R. A. A. & Mandel, M. Potential Antiviral Properties of Teriflunomide: A Consideration for Optimizing MS Treatment Sequencing. 1.
13. Chakravarty, E. F. Viral infection and reactivation in autoimmune disease. *Arthritis Rheum.* 58, 2949–2957 (2008).
14. Louthrenoo, W. Treatment considerations in patients with concomitant viral infection and autoimmune rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 29, 319–342 (2015).
15. Sepúlveda, C. S., García, C. C. & Damonte, E. B. Antiviral activity of A771726, the active metabolite of leflunomide, against Junín virus. *Journal of Medical Virology* 90, 819–827.
16. Muniz, L., Egloff, S., Ughy, B., Jády, B. E. & Kiss, T. Controlling Cellular P-TEFb Activity by the HIV-1 Transcriptional Transactivator Tat. *PLoS Pathog* 6, (2010).
17. Xu, M. et al. Identification of small molecule inhibitors of Zika virus infection and induced neural cell death via a drug repurposing screen. *Nat Med* 22, 1101–1107 (2016).
18. Bilger, A. et al. Leflunomide/teriflunomide inhibit Epstein-Barr virus (EBV)-induced lymphoproliferative disease and lytic viral replication. *Oncotarget* 8, 44266 (2017).

Thank you!

Immunic AG

Am Klopferspitz 19

82152 Planegg-Martinsried

Germany

Medical Contact:

Andreas Muehler, MD

Chief Medical Officer

Email: andreas.muehler@imux.com



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

IMU-838 SARS-CoV-2

Bonn, 24.03.2020

GESCHZ 6-2020-59730

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 24.03.20

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wir berichten zur Telefonkonferenz mit Vertretern der Fa. Immuno Therapeutics AG und dem BfArM, die am 20. März zur Frage klinischer Prüfungen mit der Substanz Vidofludimus (IMU-838) in der Indikation COVID-19 geführt wurde. Seitens der Firma nahmen Herr Dr. Daniel Vitt, CEO und Präsident, sowie Herr Dr. Andreas Müller, Chief Medical Officer der Firma teil. Als externer Berater war Herr Dr. Granzer, Gründer von „Granzer Regulatory Consulting & Services“, einer regulatorischen Beratungsfirma, zugeschaltet.

Die Firma präsentierte zunächst die pharmakologischen Eigenschaften von IMU-838, einem Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) Inhibitor, der derzeit für die Behandlung verschiedener chronisch-entzündlicher Erkrankungen wie Colitis ulcerosa, M. Crohn, primär sklerosierender Cholangitis (PSC) und Multipler Sklerose klinisch geprüft wird.

Die Substanz blockiert durch Hemmung des Enzyms DHODH die Biosynthese von Pyrimidin, einer endogen synthetisierten Verbindung, die u. a. Ausgangsstoff für die Biosynthese von DNA- und RNA-Bestandteilen ist. Durch die Blockade der endogenen Pyrimidin-Synthese werden vor allem sich schnell-teilende Zellen wie weiße Blutkörperchen an ihrer Vermehrung gehemmt, daher wird der Substanz ein therapeutisches Potential vor allem bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen zugeschrieben.

Die Firma berichtet, dass sie anhand verschiedener in-vitro-Untersuchungen auch eine antivirale Aktivität von Vidofludimus zeigen konnte.

Da für die Virusreplikation endogene Pyrimidin-Verbindungen erforderlich sind, erscheint das Konzept mechanistisch grundsätzlich plausibel.

Die Firma berichtete, dass sie für Vidofludimus eine breite antivirale Aktivität u. a. gegen HI-, Hepatitis C-, Cytomegalie- und Influenza A-Viren zeigen konnte. Diese seien bereits bei in-vitro-Konzentrationen nachweisbar gewesen, die unterhalb der bei Teilnehmern in bisherigen klinischen Prüfungen ermittelten Talspiegel-Plasmakonzentrationen gelegen hätten, so dass die Firma auch eine klinisch relevante antivirale Aktivität postuliert. Die Firma lässt derzeit in den USA die Aktivität von Vidofludimus bei SARS-CoV-2 in Zellkulturen untersuchen. Daten wurden noch nicht präsentiert. Stattdessen wurde auf eine unlängst erschienene chinesische Publikation mit anderen DHODH-Inhibitoren, die eine gute antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2 Viren gezeigt hätten, verwiesen (Seite 11-14 in der Anlage).

Neben der antiviralen Aktivität postuliert die Firma auch einen immunmodulatorischen Effekt, durch Angriff an „hyperreaktiven Immunzellen“, deren Aktivierung möglicherweise zu einer Verschlechterung des klinischen Zustands bei schwer erkrankten COVID-19 Patienten führen könne. In der Tat werden solche immunmodulatorischen Effekte mit vermehrter Zytokin-Freisetzung als prognostisch ungünstige Faktoren bei COVID-19 diskutiert. Eine derzeit in Deutschland laufende klinische Prüfung mit dem monoklonalen Antikörper Sarilumab (Kevzara®), der gegen den Interleukin-6-Rezeptor gerichtet ist, adressiert diese Fragestellung bei COVID-19. Gleiches untersucht eine weitere klinische Prüfung mit dem Antikörper Tocilizumab (RoActemra®) in Italien. Auch dieser monoklonale Antikörper ist gegen den Interleukin-6-Rezeptor gerichtet, mit dem Ziel die Immunantwort auf proinflammatorisch wirksames Interleukin-6 zu reduzieren.

Die Firma konzeptioniert derzeit eine klinische Prüfung mit Vidofludimus bei COVID-19. Dabei beabsichtigt sie Vidofludimus mit einer weiteren antiviralen Substanz kombinieren. Während der Telefonkonferenz wurden Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) sowie Favipiravir als mögliche Kombinationspartner erwogen. Für die als Phase II/III-Studie konzipierte klinische Prüfung plane die Firma folgende Endpunkte: Gesamt-Mortalität an Tag 28, Prozentsatz beatmungsfreier Patienten und Prozentsatz von Patienten ohne zusätzliche O₂-Gabe am Ende der Behandlung.

Vidofludimus befindet sich derzeit in verschiedenen klinischen Prüfungen der Phase II. Das BfArM hat bereits 11 klinische Prüfungen der Phase I und II mit der Substanz genehmigt. Während die sechs Phase I-Studien bereits beendet sind, laufen derzeit noch fünf klinischen Prüfungen der Phase II in den Indikationen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn in Deutschland. Die Firma berichtete, dass sie auch klinische Prüfungen in den USA durchführe und in der Lage sei, größere Mengen Vidofludimus für klinische Prüfungen bereitzustellen.

Bewertung durch das BfArM

Aus hiesiger Sicht erscheint die Substanz für die Anwendung im Rahmen klinischer Prüfungen bei COVID-19 sicher, so dass grundsätzlich klinische Prüfungen der Phase II/III mit den bisher geprüften Dosen möglich wären. Vor Start einer größeren Studie in COVID-19 sollte aber auf jeden Fall eine hinreichend gute antivirale Aktivität von Vidofludimus gegen SARS-CoV-2 in geeigneten Zellkulturen nachgewiesen und dabei belegt werden, dass die notwendigen Hemmkonzentrationen unterhalb der beim Menschen üblichen Tal-Plasmaspiegel liegen. Die Wahl des Kombinationspartners ist nicht trivial. Neben rein theoretischer Plausibilität sind Daten aus in-vitro Studien oder Tiermodellen für eine Kombinationsbegründung vorzulegen.

Alternativ sollte die klinische Prüfung mehrere Arme beinhalten, woraus die Sinnhaftigkeit einer Kombination, also der positive Beitrag jedes Kombinationspartners ablesbar sein sollte. Kurzfristiges Monitoring der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten durch ein (unabhängiges) Data Monitoring Committee wäre in jedem Fall anzuraten. Derzeit wird immer noch Remdesivir als potentestes Therapeutikum bei COVID-19 diskutiert, allerdings dürfte die Verfügbarkeit angesichts der schon laufenden klinischen Prüfungen und des jetzt geplanten „Expanded Access“-Programms der limitierende Faktor sein. Die Einschätzung von Kaletra® ist unter Experten nicht mehr eindeutig, viele Behandler setzen Kaletra® nach den eher negativen Studienergebnissen (siehe Bericht des BfArM vom 19.03.2020, GESCHZ 6-2020-59137) nicht mehr ein. Zusammengefasst erscheint unter den o. g. Voraussetzungen eine ausreichend gepowerte, doppelblinde randomisierte, kontrollierte klinische Prüfung bei COVID-19 sinnvoll. Entsprechende Fördermaßnahmen werden als sinnvoll erachtet.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '113@bmg.bund.de' <113@bmg.bund.de>
CC: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]@bfarm.de>
Gesendet am: 20.04.2020 16:21:47
Betreff: Bericht: "Info about Favipiravir / Avignan"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht bzw. Antwortentwurf des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 20.04.2020

GESCHZ 3.01-2020-64592

Request: Info about Favipiravir / Avigan

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 113 BMG vom 16.04.2020

Anlagen: - 2 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zur Frage der ständigen Vertretung der Republik Polen beim UNO-Büro in Genf hinsichtlich des Vorliegens von Informationen zur Wirksamkeit von Favipiravir für die Behandlung von COVID-19 berichten wir wie folgt:

Favipiravir (Avigan Tablets 200 mg) is approved in Japan for the indication "Novel or re-emerging influenza virus infections (limited to cases in which other anti-influenza virus agents are not effective or insufficiently effective)". The approved dosage for this indication in adults is 1600 mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days. The total administration period should be 5 days. Please find attached the English SmPC of Avigan for further information. It should be considered that favipiravir has a teratogenic effect and must not be used during pregnancy.

Numerous potential antiviral therapies are currently discussed in the context of COVID-19. For none of these therapies we have proof of efficacy from clinical trials so far.

There is only very limited data available about the efficacy of favipiravir against coronaviruses. High concentrations of the substance were required to reduce virus replication of SARS-CoV-2 in vitro (Wang et al. 2020). Favipiravir is currently investigated in several clinical COVID-19 studies, partly in combination with other test substances [Dong et al. 2020]. Results from an open-label non-randomized study from China [Cai et al. 2020] describe a faster virus clearance in 35 patients treated with favipiravir and nebulised interferon-alpha compared to patients treated with lopinavir/ritonavir and nebulised interferon-alpha. In addition, image morphological

improvements (CT) were observed in these patients. However, the design of this study does not meet the standards for RCT, it is purely exploratory and therefore cannot be considered as proof of efficacy of favipiravir in COVID-19. A randomised but not blinded, non placebo-controlled Chinese study postulated a superiority of favipiravir over umifenovir (Arbidol®) in the subgroup of patients with moderate COVID-19 symptoms (occurrence of fever and/or cough, number of clinical recoveries day 7), but no significant difference in patients with severe COVID-19 status was observed. While this study may point towards effectiveness of favipiravir in patients with moderate COVID-19 symptoms, important details on concomitant medication and disease and treatment characteristics are lacking [Chen et al. 2020]. In Germany, one application for authorization of a clinical trial with favipiravir as an investigational drug is currently under review. Overall, based on this limited data, there is currently insufficient evidence for clinical efficacy and safety of favipiravir in the treatment of COVID-19.

We would like to point out that in Germany a document with information on the detection, diagnosis and therapy of patients with COVID-19 was recently published on the webpage of the Robert Koch Institute (RKI)

([https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19 Therapie Diagnose.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19%20Therapie%20Diagnose.html)). We attach an automatic translation of this publication into English language by the website deepl.com for your convenience. Please note that this is not an approved translation. The RKI publication recommends that patients with COVID-19 should preferably be treated within the framework of clinical studies. The document also contains a list of currently ongoing clinical studies with favipiravir as well as the dosage used in clinical trials.



Prof. Dr. Karl Broich

Literature

Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell research 2020.

Dong L, Hu S, Gao J: Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug discoveries & therapeutics 2020, 14(1):58-60.

Cai et al.: Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering 2020.

Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, Chen B, Lu M, Luo Y, Zhang J et al: Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv 2020:2020.2003.2017.20037432.

Note: This is an automatic translation (deep<L German / English)

**Permanent working group of competence and treatment centres for
Diseases caused by highly pathogenic pathogens at the Robert Koch Institute**

Information on detection, diagnostics and therapy of Patients with COVID-19

Status: 08.04.2020

With the participation of:

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Paul-Ehrlich Institut (PEI)

Kontakt:

STAKOB Geschäftsstelle am Robert Koch-Institut

E-Mail: stakob@rki.de

Website: www.stakob.de



Notes on detection, diagnostics and therapy of COVID-19 patients

General notes

The current COVID-19 outbreak is global, dynamic and serious. For a final assessment of the severity of the new respiratory disease is currently underway does not provide enough data. This document is intended to provide guidance on the handling of patients with COVID-19 and bundle existing additional documents.

Infection

Source of infection are infected persons with or without symptoms. The infection occurs usually via droplet infection and in close contact. Transmission via aerosols is possible under certain circumstances, smear infections cannot be ruled out. The consistent implementation of basic hygiene and personnel protection measures is therefore of great importance. (www.rki.de/covid-19-hygiene)

Clinical symptomatology

The incubation period is up to 14 days according to current knowledge, on average 2-7 Days.

The symptomatology of patients with COVID-19 is unspecific and similar to that of many other respiratory diseases. The disease can proceed without fever.

80% of cases are mild to moderate. During the course of the disease, it can occur at about 20% of the patients come to a clinical worsening, with development of dyspnea, and/or hypoxaemia, typically about 7-10 days after onset of symptoms.

In about 5% of cases the indication is for intensive care therapy, in 4% for respiratory therapy due to a hypoxaemic respiratory failure and about 0.5-1% die.

In the event of septic shock and multi-organ failure, a bacterial (super)infection should be thought off.

The risk of a serious illness increases steadily with age from 50 to 60 years.

People over 80 years have a mortality rate of >15%.

In addition various underlying diseases such as cardiovascular diseases, diabetes mellitus, malignant diseases, diseases of the respiratory system, immune suppression independent from age increases the risk of a severe disease progression.

Clinical classification by severity:

- mild and uncomplicated (mild symptoms)
- Moderate (light pneumonia)
- Severe pneumonia, defined by fever or suspected respiratory infection and either breathing rate > 30/min, severe shortness of breath or SpO₂ <90% at Room air.
- Critical (ARDS, sepsis, septic shock)

Beginning of the disease usually with the following symptoms, individually or in combination:

Mostly

- Fever
- General fatigue and tiredness
- Coughing, productive and unproductive, possibly dyspnea

Occasionally

- headaches and aching limbs

- Rhinitis, anosmia (also without rhinitis) 3

- passerine diarrhoea

- rarely sore throat

CAVE

In the meantime, thrombembolic events have been observed more frequently in different degrees of severity and at different times of the disease.

Predictors for a more severe course appear to be age (>50 years), male gender, dyspnoea and persistence of fever, as well as a pronounced lymphopenia and an increase in LDH and troponin. The fever can often hardly be influenced by anti-pyretics.

Case detection

The RKI has published a guidance document (www.rki.de/covid-19-flussschema) for case recognition for doctors have been developed.

Patient Care

Screening for COVID-19 in rescue centres or practices during normal operation should be avoided, but should be carried out in separate locations or at separate times, if possible (www.rki.de/covid-19-patientenversorgung). Patient care can be provided on an outpatient or inpatient basis, subject to the necessary strict isolation measures and depending on the clinical manifestation of the disease.

Outpatient care

In outpatient care, the isolation of infected persons from non-infected persons and regular clinical follow-up must be ensured in order to identify clinical predictors of a more severe course (see above) with necessary hospitalisation of the patient. On the RKI website you can find information on the outpatient and inpatient management of patients with COVID-19 (www.rki.de/covid-19-ambulant) as well as information on necessary protective measures depending on the measures.

CAVE for outpatient care:

Control of the clinical symptoms after 7 - 10 days in outpatient care is absolutely necessary. Admission of patients in case of worsening of the clinical symptoms or lack of improvement, especially if fever or dyspnoea persists.

Inpatient care

In the context of inpatient care of patients, a cohorting of patients, ideally in large clinics on a ward by ward basis in COVID- 19 positive and COVID-19 negative patients separated to avoid further transmissions.

If necessary, entire hospitals can be separated for COVID-19 patients are identified.

All non-COVID-19 patient hospitals should be able to treat suspect cases separately from regular hospital operations until a meaningful diagnosis is available (www.rki.de/covid-19-patientenversorgung).

Diagnostics

The other diagnostics listed here refer primarily to patients in the inpatient course. Depending on the severity of the clinical picture, various differential diagnoses should be considered in addition to COVID-19 (e.g. influenza, other respiratory viruses, bacterial superinfections). SARS-CoV-2 is detected from a deep nasopharyngeal/oropharyngeal smear, sputum, possibly induced sputum or from pharyngeal washings by PCR. In case of a negative test result and urgent clinical suspicion, a second sample should be tested. In patients in the later course of the disease (pneumonia, ARDS), the smear may already be virus-free again while there is still infectious viral load in the lower respiratory tract. In these cases, in order to avoid an additional risk to the patient by a bronchoscopy to obtain tracheobronchial secretion (suction, no BAL) for diagnostic purposes only, sputum production can also be induced (by inhalation with 3%-NaCl-solution) if necessary. The production of induced sputum is accompanied by aerosol formation and should only be performed under special precautions. If the collection of respiratory material is repeatedly not possible, in some cases a stool sample may be diagnostically helpful. Negative test results do not mean a reliable exclusion of the disease in cases of strong clinical suspicion. Blood, stool and urine are not considered infectious in COVID-19 patients.

The serological test options available to date still play no role in acute diagnostics, but can be useful as additional information in the further course of the disease and should be further investigated in studies with regard to their significance, e.g. also for epidemiological questions.

Frequently, leukopenia with lymphopenia, thrombopenia, as well as increases in CRP, transaminase and LDH levels occur. Rarely an increase in procalcitonin, or at most a slight increase is seen. Troponin elevations are probably a frequent expression of COVID19-associated cardiomyopathy, rarely of a myocardial infarction. Persistent or increasing elevations of D-dimers may be an indication of thromboembolic events.

Sample material:

1. for diagnosis on COVID-19 (www.rki.de/covid-19-diagnostik):

- Detection of the pathogen by PCR from deep nasopharyngeal/oropharyngeal swab, pharyngeal irrigation water, (possibly induced) sputum and/or tracheobronchial secretion, if necessary repeat in case of negative result and persistent suspicion (see above), if necessary additionally stool diagnostics

CAVE: Aerosol generation

- Serologies are not routinely available for diagnostic purposes outside of studies; preservation of serum samples for later evaluation may be useful

2. for differential diagnostic bacteriological examination:

- Drawing of several blood cultures (each aerobic + anaerobic) for E+R
- Sputum, BAL, tracheobronchial secretion on E+R
- Urine diagnostics for pneumococcus, legionella

3. further diagnosis:

- Regular blood sampling with differential blood count, clinical chemistry depending on

Course of the disease with control of LDH, troponin, D-dimer, IL-6

Imaging:

Conventional chest x-rays show that 50-60% of patients with this disease changes visible. In the CT examination of the lungs, in about 85% of the cases

Alterations found, in the sense of milky glass-like infiltrates, bilateral or rarely unilateral compressions and/or interstitial proliferation of drawings.

Therapy

The therapy depends on the severity of the disease and usually consists of supportive measures. If dyspnoea increases, hypoxaemia increases and fever persists, a possible severe course should be considered. Patients with a severe and critical course of the disease should be subjected to intensive medical monitoring and care at an early stage.

In addition, clinical indications of possible thromboembolic events (e.g. DVT, LAE) and, if necessary, early diagnosis and therapy should be initiated.

General measures for inpatient care:

- Restrictive fluid therapy (as this can worsen oxygenation), optimisation of nutrition
- Close monitoring of the vital parameters to detect severe progressions early
- Consistent initiation of at least one thrombosis prophylaxis, if necessary therapeutic

Anticoagulation taking into account the possible risk of bleeding

- Consideration of comorbidities (necessary long-term therapies, therapy restrictions?)
- Oxygen administration (nasal, mask, if necessary high-flow), as required, target SpO₂ > 90% in non-pregnant adults, > 92 - 95% in pregnant women (WHO guidelines) CAVE: Aerosol formation at high oxygen flow
- Regular monitoring of inflammation parameters (CRP, IL-6), kidney function, liver values, coagulation (incl. D-dimer). Further imaging depending on the clinical course.
- If necessary, acceptance of several blood cultures (each aerobic + anaerobic)
- Respiratory materials depending on the clinical course (E+R, CoVID-19) -> according to the WHO guideline every 2-4 days Diagnosis regarding CoVID-19

In the treatment of patients with severe and critical courses of disease, the following points must be regularly re-evaluated:

- Early administration of oxygen, possibly non-invasive or invasive ventilation,
- ECMO if necessary, early contact with regional ECMO centre for

Advice for difficult ventilation situations

- Recognize and treat possible complications early on, especially

Instructions for thromboembolic events

- Prevention of secondary infections
- Sepsis therapy according to guidelines

On the website of the German Society for Internal Intensive Care Medicine (DGIIN) you can find "Recommendations for intensive care therapy of patients with COVID-19". (www.dgiin.de)

Further information on the clinical management of patients with COVID-19 can also be found on the WHO website: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.

Antiviral therapy:

This chapter on antiviral therapy is regularly revised in the light of new study findings and does not represent a final version.

Several substances have been prioritized in recent weeks, among others by the WHO, for investigation in clinical trials in COVID-19 patients. Some of these studies are already taking place. For none of these potential therapies, there is as yet information on the optimal time of application nor evidence of their efficacy and safety in COVID-19 patients from clinical trials. As a result, none of these discussed options has received marketing authorization for the prophylaxis or treatment of COVID-19. Currently, there is too little data available to make a therapy recommendation for Germany. The use of these drugs should therefore only be considered in the case of severe forms of the disease, if at all, on a case-by-case basis. In this respect, before starting an antiviral therapy as part of an individual therapeutic trial or as off-label use, a very careful individual assessment of the benefit-risk ratio must be carried out.

As a result of an initiative of the Federal Ministry of Health, several of the drugs under discussion (Lopinavir/Ritonavir, Hydroxychloroquine, Favipiravir, Camostat) are likely to be available in German hospitals for use in studies or for an individual therapeutic trial in individual cases. In addition, various studies are now planned or already initiated at various German university hospitals and the centres of the Standing Working Group of Competence and Treatment Centres for Diseases caused by Highly Pathogenic Agents (STAKOB). Due to the lack of evidence to date, the authors of these therapeutic guidelines are of the unanimous opinion that patients with COVID-19 should preferably be treated within the framework of clinical studies. If this is not possible, an individual trial or off-label use can be considered in severe cases. Information on clinical trials approved by the BfArM and PEI can be found in the European "Clinical Trials Register".

Individual therapeutic treatment

Paragraph 34 of the German Criminal Code ("justifiable state of emergency") and the doctor's freedom of therapy can justify the individual attempt at healing. This is an application of a medicinal

product that is subject to authorisation but has not yet been authorised (or only outside Germany) in individual cases and with the consent of the patient concerned, if all other therapeutic options have been exhausted and the treating physician suspects a benefit for the patient based on scientific findings. The focus is on curing the individual patient, not on the systematic gain of knowledge in the sense of a research study. The responsibility for the application lies with the treating physician and requires a significantly higher standard of care in the physician's procedure.

Off-Label Use

In addition to individual treatment treatment with substances that have not yet been approved, which are usually only available in small quantities, drugs approved for other diseases are also used in therapy trials on COVID-19 patients. This approach takes place in a so-called "off-label use", i.e. the drugs used are basically approved in Germany and thus marketable under pharmaceutical law, but are not used in the approved indication, population and/or dosage. In such cases, it is advisable to obtain extended documented information, which also includes the nature of such treatment, in particular that the medicinal product is not authorised for the treatment of COVID-19 and that there are no substantiated data on efficacy and safety in this off-label use. Side effects should be reported to the marketing authorization holder, the Drug Commission of the German Medical Association and the competent authority: the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) or the Paul Ehrlich Institute (<https://humanweb.pei.de/>).

Recommendations for the treating physician

For the treating physician it is recommended in the context of an individual healing attempt or Off-label use:

- a periodic review of equivalent alternatives where authorised medicinal products or other therapeutic methods are or will be available that are suitable for treatment or have not yet been exhausted.
 - a particularly careful education about known or suspected adverse drug reactions with reference to still unknown risks and possibilities of undesired effects with written documentation (analogous to the written declaration of consent of study patients according to § 40 ff AMG).
 - a regular and active systematic search at short intervals for information about risks and adverse effects of the drug used, preferably also with written documentation, in positive cases with immediate information of the patient.
 - a careful and continuous weighing of the benefit for the patient against the actual or only possible risk potential resulting from the treatment or further treatment, especially if new complaints arise.
 - a detailed documentation in the patient's file, including the drug used and its active ingredient, the treatment plan, the dosage, the occurrence of adverse effects and the clinical course of treatment.
- Taken from:

1. notes on individual therapeutic treatment with hydroxychloroquine (04.04.2020)
2. treatment with drugs that are not yet approved (04.04.2020)
3. treatment with not yet approved drugs: Between hoping and being stuck (04.04.2020)

Due to the very limited data available to date, documentation of the clinical data of patients is recommended when using all these drugs. Various databases and studies are available (e.g. LEOSS.net, www.CAPNETZ.de, WHO/ISARIC).

The list of the various drugs in the appendix does NOT include any therapy recommendations. A decision on the use of any of the following substances is at the discretion and responsibility of the respective treating physician. In case of doubt, seriously ill patients should contact the nearest university hospital, infectiological centre or STAKOB centre for individual case discussion and advice on possible further therapies.

The contact details of all STAKOB centres can be found at www.rki.de/stakob, the contact details of the infectiological centres at www.dgi-net.de. A supply of experimental drugs for an individual healing attempt can be provided in an emergency initiated through the Robert Koch Institute/IBBS.

CAVE

If the disease is uncomplicated, a purely symptomatic therapy is recommended. The use of the following drugs can only be considered for inpatient treatment.

Currently available possible antiviral agents: 8

Remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, favipiravir, camostat

Information on possible dosages and indications of side effects as well as the underlying studies are given in the appendix. More detailed information on the various drugs listed here with further safety-relevant information can be found on the website of the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) and in full in the respective technical information for drugs approved for other indications.

Under the following link, drug interactions of the various experimental therapeutics can also be viewed: <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Antibiotic therapy:

In patients with suspected bacterial superinfection and/or septic course, a calculated antibiotic therapy should be initiated immediately, in case of sepsis within one hour. In the absence of pathogen detection and normal procalcitonin, antibiotic therapy should be terminated within 48 hours. A prophylactic antibiotic administration without evidence of bacterial infection is not recommended.

Further therapies:

Corticosteroid therapy

No routine corticosteroid administration without a clear indication. Previous evidence from therapy in past epidemics with SARS or MERS suggests an adverse effect of corticosteroids. In a study from China in adults with COVID-19 and ARDS, patients on steroid therapy showed a clinical benefit. Short-term administration can be discussed in cases of treatment-refractory septic shock (www.dgiin.de).

Blockade of the interleukin-6 (IL-6) receptor

In some patients, a situation compatible with secondary virus-triggered hemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH) develops in the late phase of the disease. These patients show massive inflammation. In this situation a blockade of the interleukin-6 (IL-6) receptor is discussed as a possible therapeutic approach. In studies, the monoclonal antibodies tocilizumab and sarilumab against the interleukin-6 (IL-6) receptor are currently used. Tocilizumab is approved for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and for Still's disease and cytokine release syndrome). Off-label use may be considered in critically ill patients.

Numerous other drugs are currently being evaluated for their efficacy in COVID-19 patients in clinical trials.

Pre- and post-exposure prophylaxis

So far, no data are available on drug-based pre- or post-exposure prophylaxis. At present, neither contact persons nor medical personnel are recommended to take it. Various clinical studies are currently being carried out on this, but results are still pending.

Deisolation and discharge management

Information on stripping and discharge management can be found on the RKI website: Covid-19 discharge management

Aftercare and follow-up control

Routine clinical follow-up examinations after discharge from hospital are not recommended on a regular basis, but should be performed according to the clinical course. If the symptoms increase again, a new medical presentation should be made in any case.

Patient information after discharge:

Temporary increased risk of further infections, 14 days clinical self-monitoring recommended, further attention to general hygiene measures.

Information for pregnant women and children

According to the findings from China to date, pregnant women do not appear to have an increased risk of a more severe course of disease compared to non-pregnant women with the same health status.

No increased risk of a severe course of the disease has been reported in children either; overall, the disease appears to be milder in children. However, individual severe courses have been reported in the meantime and this is being observed in further studies. Regarding the therapy in children with COVID-19, a statement of the German Society for Pediatrics has been published on its website.

List of sources and further literature

[1-9]

1. WHO: **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. 2020.
2. Cai Jiehao^{1†} XJ, Lin Daojiong^{3†}, Yang zhi⁴, Xu Lei⁵, Qu Zhenghai⁵, Zhang Yuehua⁶, Zhang Hua⁷, Jia Ran², Liu pengcheng², Wang Xiangshi¹, Ge Yanling¹, Xia Aimei¹, Tian He¹, Chang Hailing¹, Wang Chuning¹, Li Jingjing¹, Wang Jianshe¹, Zeng Mei¹: **A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features**. 2020.
3. Chaolin Huang* YW, Xingwang Li*, Lili Ren*, Jianping Zhao*, Yi Hu*, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu,, Zhenshun Cheng TY, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Jungang Xie,, Guangfa Wang RJ, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang†, Bin Cao†: **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China**. 2020.
4. Qifang Bi 1, Yongsheng Wu 2, #, Shujiang Mei 2, #, Chenfei Ye 3, 4, #, Xuan Zou 2, Zhen Zhang 2, , Xiaojian Liu 2 LW, Shaun A. Truelove 1, Tong Zhang 4, Wei Gao 2, Cong Cheng 2, Xiujuan, Tang 2 XW, Yu Wu 2, Binbin Sun 3, 4, Suli Huang 2, Yu Sun 4, Juncen Zhang 4, Ting Ma, 3, *, Justin Lessler 1, *, Tiejian Feng 2, *: **Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts**. 2020.
5. RKI: **SARS-CoV-2 Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19)**.
6. Wei-jie Guan 1* PD, Zheng-yi Ni 2*, M.D., Yu Hu 3*, M.D., Wen-hua Liang 1, 4*, Ph. D., Chun-quan Ou 5*, MSc., Jian-xing He 1, 6*, M.D., Lei Liu 7, 8*, M.D., Hong Shan 9*, M.D., Chun-liang Lei 10*, M.D., David S.C. Hui 11*, M.D., Bin Du 12*, M.D., Lan-juan Li 13*, M.D., Guang Zeng 14*, MSc., Kwok-Yung Yuen 15*, Ph.D., Ru-chong Chen 1, M.D., Chun-li Tang 1, M.D., Tao Wang 1, M.D., Ping-yan Chen 4, M.D., Jie Xiang 2, M.D., Shi-yue Li 1, M.D., Jin-lin Wang 1, M.D., Zi-jing Liang 16, M.D., Yi-xiang Peng 17, M.D., Li Wei 18, M.D., Yong Liu 19, M.D., Ya-hua Hu 20, M.D., Peng Peng 21, M.D., Jian-ming Wang 22, M.D., Ji-yang Liu 23, M.D., Zhong Chen 24, M.D., Gang Li 25, M.D., Zhi-jian Zheng 26, M.D., Shao-qin Qiu 27, M.D., Jie Luo 28, M.D., Chang-jiang Ye 29, M.D., Shao-yong Zhu 30, M.D., Nan-shan Zhong 1, M.D., on behalf of China Medical Treatment Expert Group for 2019-nCoV: **Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China** 2020.
7. Fei Zhou*, Ting Yu*, Ronghui Du*, Guohui Fan*, Ying Liu*, Zhibo Liu*, Jie Xiang*, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao: **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study** 2020
8. Waleed Alhazzani, Morten Hylander Møller, [...]Andrew Rhodes: **Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)** Intensive Care Medicine (2020)
9. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, et al: **Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China**. JAMA Intern Med 2020)

Note

As an independent body, STAKOB publishes statements on clinical issues relating to highly contagious and life-threatening diseases on its own responsibility. The statements are based on the current state of scientific knowledge, information from renowned health institutions and STAKOB's experience.

Their applicability must be checked individually.

Appendix 1: No scientific or clinical data are available (as of 08.04.2020) as a basis for an evidence-based therapy recommendation of COVID-19. Therapy should preferably be carried out within the framework of clinical studies. The list of drugs is therefore NOT a therapy recommendation. The decision on the use of the drugs is at the discretion and responsibility of the treating physicians*. Detailed information on the drugs such as side effects, contraindications, etc. must be taken into account urgently according to the available specialist information.

Table 1: Potentially effective antiviral and immunomodulatory drugs in COVID-19 (selection of drugs)

Note: only the information on Favipiravir is translated

Substance	Target/authorization	Dosage/duration of therapy	Efficacy/safety/adverse drug reactions/contraindications	Studies	Comments
Favipiravir	RNA virus static Pyrazine carboxamide, inhibits RNA polymerase Target: virus Approval in Japan for Influenza	orally in clinical Studies: LD1600mg po d1, then 600 mg po q12h duration of therapy over 7 -14 d, exact duration still unknown	So far no evidence of efficacy and safety for use with COVID-19 adverse drug reactions: Teratogenicity KI: Pregnancy	NCT04310228 NCT04303299 NCT04273763 ChiCTR2000029600 ChiCTR2000029544 ChiCTR2000030113 ChiCTR2000029548	Experimental: SARS-CoV-2, EBOV, WNV, haemorrhagic Fever virus, Bornavirus

This prescribing information is English translated from original approval for novel or re-emerging influenza virus infections in Japan.

Revised: April 2019 (7th version)

Standard Commodity Classification No. of Japan

87625

Storage: Store at room temperature

Expiration date: Do not use after the expiration date indicated on the package

- INFLUENZA ANTIVIRAL AGENT -

Powerful drug/Prescription drug ^{Note}

AVIGAN Tablets 200mg

Favipiravir

Approval No.	22600AMX00533000
Date of listing in the NHI reimbursement price	Not listed in the NHI reimbursement price
Date of initial marketing in Japan	
International birth date	March 2014

AVIGAN

AVIGAN is a drug the use of which is considered only when there is an outbreak of novel or re-emerging influenza virus infections in which other anti-influenza virus agents are not effective or insufficiently effective, and the government decides to use the drug as a countermeasure against such influenza viruses. When administering the drug, obtain the latest information including government's direction of countermeasures against such influenza viruses, and prescribe only to appropriate patients.

AVIGAN has not been used for novel or re-emerging influenza virus infections. Information about adverse reactions and clinical study results in this package insert is based on Japanese clinical studies with dose levels lower than the approved dosage and overseas clinical studies.

WARNINGS

1. Since early embryonic deaths and teratogenicity have been observed in animal studies for AVIGAN, do not administer the drug to women known or suspected to be pregnant (See "CONTRAINDICATIONS" and "6. Use during Pregnancy, Delivery or Lactation").
2. When administering AVIGAN to women of child-bearing potential, confirm a negative pregnancy test result before starting the treatment. Explain fully the risks and instruct thoroughly to use most effective contraceptive methods with her partner during and for 7 days after the end of the treatment (See "6. Use during Pregnancy, Delivery or Lactation"). If pregnancy is suspected during the treatment, instruct to discontinue the treatment immediately and to consult a doctor.
3. AVIGAN is distributed in sperm¹. When administering the drug to male patients, explain fully the risks and instruct thoroughly to use most effective contraceptive methods in sexual intercourse during and for 7 days after the end of the treatment (men must wear a condom). In addition, instruct not to have sexual intercourse with pregnant women (See "6. Use during Pregnancy, Delivery or Lactation" and "PHARMACOKINETICS, 2. Distribution").
4. Prior to the treatment, explain thoroughly the efficacy and risks (including the risk of exposure to fetus) in writing to patients or their family members and obtain their written consent (See "CONTRAINDICATIONS", "2. Important Precautions" and "6. Use during Pregnancy, Delivery or Lactation").
5. Examine carefully the necessity of AVIGAN before use.

CONTRAINDICATIONS

(AVIGAN is contraindicated in the following patients.)

1. Women known or suspected to be pregnant (Early embryonic deaths and teratogenicity have been observed in animal studies [See "6. Use during Pregnancy, Delivery or Lactation"].)
2. Patients with a history of hypersensitivity to any ingredient of the drug

DESCRIPTION

Brand name	AVIGAN Tablets 200mg
Ingredient/content (Content per tablet)	Favipiravir 200mg
Inactive ingredient	Povidone, colloidal silicon dioxide, low-substituted hydroxypropyl cellulose, crospovidone, sodium stearyl fumarate, hypromellose, titanium dioxide, talc, yellow ferric oxide
Color/dosage form	Light-yellow, film-coated tablet
Appearance	
Size (mm)	Diameter: approx. 8.7 Thickness: approx. 4.3

INDICATIONS

Novel or re-emerging influenza virus infections (limited to cases in which other anti-influenza virus agents are not effective or insufficiently effective)

Precautions

1. AVIGAN is a drug the use of which is considered only when there is an outbreak of novel or re-emerging influenza virus infections in which other anti-influenza virus agents are not effective or insufficiently effective, and the government decides to use the drug as a countermeasure against such influenza viruses. When administering the drug, obtain the latest information including government's direction of countermeasures against such influenza viruses, and prescribe only to appropriate patients.
2. AVIGAN is not effective against bacterial infections (See "2. Important Precautions").
3. AVIGAN has not been administered to children (See "7. Pediatric Use").

Note: Use only as directed by a physician.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The usual dosage of favipiravir for adults is 1600 mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days. The total administration period should be 5 days.

Precautions

The administration should be started promptly after the onset of influenza-like symptoms.

PRECAUTIONS

1. Careful Administration (AVIGAN should be administered with care in the following patients.)

Patients with gout or a history of gout, and patients with hyperuricaemia (Blood uric acid level may increase, and symptoms may be aggravated. [See “4. Adverse Reactions”])

2. Important Precautions

- (1) No clinical study has been conducted to examine the efficacy and safety of AVIGAN with the approved dosage. The approved dosage was estimated based on the results of a placebo-controlled phase I/II clinical study in patients with influenza virus infection and the pharmacokinetic data from Japanese and overseas studies. Increase of plasma level of favipiravir has been reported in patients with liver function impairment in pharmacokinetic study conducted outside of Japan² (See “PHARMACOKINETICS” and “CLINICAL STUDIES”).
- (2) Regardless of the administration or the type of anti-influenza virus agents, cases of abnormal behavior have been reported in patients with influenza virus infection (See “Clinically significant adverse reactions”). As a preventive approach to accidents such as fall due to abnormal behavior, patients/their family should be instructed that, (i) abnormal behavior may occur, and (ii) when patients are treated at home, guardians and others should take preventive measures against accidents such as fall for at least 2 days after onset of fever. Severe abnormal behavior leading to fall accidents have been reported more in male children of school age and minors, and it has been known that the symptoms are more likely to occur within 2 days after onset of fever.
- (3) Influenza virus infection may be complicated with bacterial infections or may be confused with influenza-like symptoms. In case of bacterial infection or suspected to be bacterial infection, appropriate measures should be taken, such as administration of anti-bacterial agents (See “Precautions” regarding “INDICATIONS”).

3. Drug Interactions^{3,4}

AVIGAN is not metabolized by cytochrome P-450 (CYP), mostly metabolized by aldehyde oxidase (AO), and partly metabolized by xanthine oxidase (XO). The drug inhibits AO and CYP2C8, but does not induce CYP (See “PHARMACOKINETICS”).

Precautions for co-administration

(AVIGAN should be administered with care when co-administered with the following drugs.)

Drugs	Signs, Symptoms, and Treatment	Mechanism and Risk Factors
Pyrazinamide	Blood uric acid level increases. When pyrazinamide 1.5g once daily and AVIGAN 1200 mg /400 mg BID were administered, the blood uric acid level was 11.6 mg/dL when pyrazinamide was administered alone, and 13.9 mg/dL in combination with AVIGAN.	Reabsorption of uric acid in the renal tubule is additively enhanced.
Repaglinide	Blood level of repaglinide may increase, and adverse reactions to repaglinide may occur.	Inhibition of CYP2C8 increases blood level of repaglinide.
Theophylline ⁵	Blood level of AVIGAN may increase, and adverse reactions to AVIGAN may occur.	Interaction with XO may increase blood level of AVIGAN.
Famciclovir Sulindac	Efficacy of these drugs may be reduced.	Inhibition of AO by AVIGAN ³ may decrease blood level of active forms of these drugs.

4. Adverse Reactions

AVIGAN has never been administered with the approved dosage. In Japanese clinical studies and the global phase III study (studies conducted with dose levels lower than the approved dosage), adverse reactions were observed in 100 of 501 subjects (19.96%) evaluated for the safety (including abnormal laboratory test values). Major adverse reactions included increase of blood uric acid level in 24 subjects (4.79%), diarrhoea in 24 subjects (4.79%), decrease of neutrophil count in 9 subjects (1.80%), increase of AST (GOT) in 9 subjects (1.80%), increase of ALT (GPT) in 8 subjects (1.60%) (See “CLINICAL STUDIES”).

(1) Clinically significant adverse reactions

Abnormal behavior (frequency unknown): Although the causal relationship is unknown, abnormal behavior (e.g. suddenly running away, wandering around) leading to a fall accident may occur in patients with influenza virus infection (See “2. Important Precautions”).

(2) Clinically significant adverse reactions (similar drugs)

The following clinically significant adverse reactions have been reported with other anti-influenza virus agents. Patients should be carefully monitored, and if any abnormality is observed, the treatment should be discontinued and appropriate measures should be taken.

1. Shock, anaphylaxis

2. Pneumonia

3. Hepatitis fulminant, hepatic dysfunction, jaundice

4. Toxic epidermal necrolysis (TEN), oculomucocutaneous syndrome (Stevens-Johnson syndrome)

5. Acute kidney injury

6. White blood cell count decreased, neutrophil count decreased, platelet count decreased

7. Neurological and psychiatric symptoms
(consciousness disturbed, deliria, hallucination, delusion, convulsion, etc.)

8. Colitis haemorrhagic

(3) Other adverse reactions ^{Note 1}

If the following adverse reactions occur, appropriate measures should be taken according to the symptoms.

	≥ 1%	0.5 - < 1%	< 0.5%
Hypersensitivity		Rash	Eczema, pruritus
Hepatic	AST (GOT) increased, ALT (GPT) increased, γ -GTP increased		Blood ALP increased, blood bilirubin increased
Gastrointestinal	Diarrhoea (4.79%)	Nausea, vomiting, abdominal pain	Abdominal discomfort, duodenal ulcer, haematochezia, gastritis
Hematologic	Neutrophil count decreased, white blood cell count decreased		White blood cell count increased, reticulocyte count decreased, monocyte increased
Metabolic disorders	Blood uric acid increased (4.79%), blood triglycerides increased	Glucose urine present	Blood potassium decreased
Respiratory			Asthma, oropharyngeal pain, rhinitis, nasopharyngitis
Others			Blood CK (CPK) increased, blood urine present, tonsil polyp, pigmentation, dysgeusia, bruise, vision blurred, eye pain, vertigo, supraventricular extrasystoles

Note 1 Adverse reactions observed in Japanese clinical studies and the global phase III clinical study (studies conducted with dose levels lower than the approval dosage).

5. Use in the Elderly

Since the elderly often have reduced physiological functions, AVIGAN should be administered with care to them by monitoring their general conditions.

6. Use during Pregnancy, Delivery or Lactation^{6,7}

(1) Do not administer AVIGAN to women known or suspected to be pregnant.

(Early embryonic deaths [rats] and teratogenicity [monkeys, mice, rats and rabbits] have been observed in animal studies with exposure levels similar to or lower than the clinical exposure.)

(2) When administering AVIGAN to lactating women, instruct to stop lactating.

(The major metabolite of AVIGAN, a hydroxylated form, was found to be distributed in breast milk.)

7. Pediatric Use⁸

AVIGAN has not been administered to children.

(In a one month study with juvenile dogs [8 weeks old], death cases have been reported after day 20 with a dosage [60 mg/kg/day] which was lower than the lethal

dosage for young dogs [7 to 8 months old]. In juvenile animals [6-day-old rats and 8-week-old dogs], abnormal gait, atrophy and vacuolation of skeletal muscular fiber, degeneration/necrosis/mineralization of papillary muscle have been reported.)

8. Precautions concerning Use

Precautions regarding dispensing:

For drugs that are dispensed in a press-through package (PTP), patients should be instructed to remove the drug from the package prior to use. (It has been reported that, if the PTP sheet is swallowed, the sharp corners of the sheet may puncture the esophageal mucosa, resulting in severe complications such as mediastinitis.)

9. Other Precautions^{9,10}

In animal studies, histopathological changes of testis in rats (12 weeks old) and young dogs (7 to 8 months old), and abnormal findings of sperm in mice (11 weeks old) have been reported. Recovery or tendency of recovery has been observed in those studies after the administration was suspended.

PHARMACOKINETICS

1. Blood Concentrations

The following table shows pharmacokinetic parameters of favipiravir after an oral administration in 8 healthy adults at 1600 mg twice daily for 1 day, then 600 mg twice daily for 4 days followed by 600 mg once daily for 1 day (1600 mg/600 mg BID).

Pharmacokinetic parameters of favipiravir

Dosage		C _{max} ^{Note 2} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ^{Note 2, 3} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T _{max} ^{Note 4} (hr)	T _{1/2} ^{Note 5} (hr)
1600 mg/ 600 mg BID	Day 1	64.56 (17.2)	446.09 (28.1)	1.5 (0.75, 4)	4.8 $\pm$ 1.1
	Day 6	64.69 (24.1)	553.98 (31.2)	1.5 (0.75, 2)	5.6 $\pm$ 2.3

Note 2 Geometric mean (CV%)

Note 3 Day 1: AUC_{0- ∞} , Day 6: AUC _{τ}

Note 4 Median (minimum, maximum)

Note 5 Mean $\pm$ SD

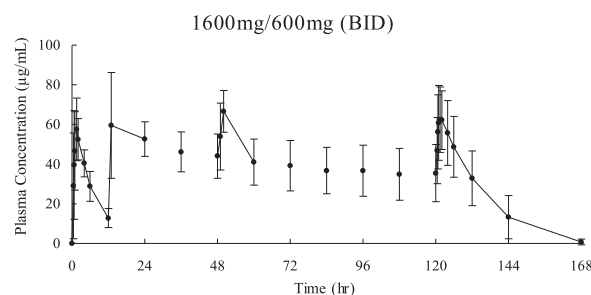


Figure 1 Time course of plasma concentration of favipiravir (mean $\pm$ SD)

Following multiple oral administration of favipiravir for 7 days ^{Note 6} to a healthy adult who appeared to have little AO activity, the estimated AUC of unchanged drug was 1452.73 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ on Day 1 and 1324.09 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ on Day 7¹¹.

Note 6 1200 mg + 400 mg on Day 1, then 400 mg twice daily on Days 2 to 6 followed by 400 mg once daily on Day 7. The approved dosage of favipiravir is “1600 mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days”.

2. Distribution

Results in non-Japanese

When favipiravir was orally administered to 20 healthy adult male subjects at 1200 mg twice daily for 1 day followed by 800 mg twice daily for 4 days (1200 mg/800 mg BID) ^{Note 7}, the geometric mean concentration of the drug in semen was 18.341 µg/mL on Day 3, and 0.053 µg/mL on the second day after the treatment. The semen levels became below the limit of quantification (0.02 µg/mL) in all subjects in 7 days after the end of the treatment. The mean ratio of the drug concentration in semen to that in plasma was 0.53 on Day 3 and 0.45 on the second day after the treatment.

Note 7 The approved dosage of favipiravir is “1600mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days”.

The serum protein binding ratio was 53.4 to 54.4% (*in vitro*, centrifugal ultrafiltration) at 0.3 to 30 µg/mL.

Reference: Animal data¹²

When a single dose of ¹⁴C-favipiravir was orally administered to monkeys, it was distributed broadly in tissues. Radioactivity of each tissue peaked in 0.5 hours after the administration and changed in parallel with the radioactivity in plasma. The ratio of radioactivity in lung tissues to that in plasma was 0.51 in 0.5 hours after the administration, and the drug was distributed rapidly to respiratory tissues which were considered infection site. Radioactivity in kidney was higher than that in plasma, with a ratio of 2.66. Radioactivity in each tissue, except bones, decreased to ≤2.8% of the peak within 24 hours after the administration.

3. Metabolism³

Favipiravir was not metabolized by cytochrome P-450 (CYP), mostly metabolized by aldehyde oxidase (AO), and partly metabolized to a hydroxylated form by xanthine oxidase (XO). In studies using human liver microsomes, formation of the hydroxylate ranged from 3.98 to 47.6 pmol/mg protein/min, with an inter-individual variation of AO activity by 12 times at maximum. A glucuronate conjugate was observed in human plasma and urine as a metabolite other than the hydroxylated form.

4. Excretion¹¹

Favipiravir was mainly excreted as a hydroxylated form into the urine, and little amount unchanged drug was observed. In an oral 7 day multiple dose study ^{Note 8} with 6 healthy adults, cumulative urinary excretion ratio of the unchanged drug and the hydroxylated form was 0.8% and 53.1%, respectively, during 48 hours after the last administration.

Note 8 1200 mg + 400 mg on Day 1, then 400 mg twice daily on Days 2 to 6 followed by 400 mg once daily on Day 7. The approved dosage of favipiravir is “1600 mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days”.

5. Patients with liver function impairment² (foreign data)

When favipiravir was orally administered to subjects with mild and moderate liver function impairment (Child-Pugh classification A and B, 6 subjects each) at 1200 mg twice daily for 1 day followed by 800 mg twice daily for 4 days (1200 mg/800 mg BID) ^{Note 9}, compared to healthy adult subjects, Cmax and AUC at day 5 were approximately 1.6 fold and 1.7 fold, respectively in subjects with mild liver

function impairment, and 1.4 fold and 1.8 fold, respectively in subjects with moderate liver function impairment. When favipiravir was orally administered to subjects with severe liver function impairment (Child-Pugh classification C, 4 subjects) at 800 mg twice daily for 1 day followed by 400 mg twice daily for 2 days (800 mg/400 mg BID) ^{Note 9}, compared to healthy adult subjects, Cmax and AUC at day 3 were approximately 2.1 fold and 6.3 fold, respectively.

Note 9 The approved dosage of favipiravir is “1600mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days”

6. Drug Interactions^{3,4}

In vitro: Favipiravir inhibited irreversibly AO in a dose and time dependent manner, and inhibited CYP2C8 in a dose dependent manner. There were no inhibitory activity to XO, and weak inhibitory activity to CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4. The hydroxylated metabolite showed weak inhibitory activity to CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4. Inductive effect of favipiravir on CYP was not observed.

Drug-drug Interaction Clinical Studies:
Effects of co-administered drugs on pharmacokinetics of favipiravir

Co-administrated drug and dosage	Favipiravir dosage	n	Time of dosing	Parameter ratio for favipiravir (90% CI) (Co-administered/single administered)	
				C _{max}	AUC
Theophylline ⁵ 200mg twice daily on Days 1 to 9, 200mg once daily on Day 10	600mg twice daily on Day 6, 600mg once daily on Days 7 to 10	10	Day 6	1.33 [1.19, 1.48]	1.27 [1.15, 1.40]
			Day 7	1.03 [0.92, 1.15]	1.17 [1.04, 1.31]
Oseltamivir ¹³ 75mg twice daily on Days 1 to 5, 75mg once daily on Day 6	600mg twice daily on Day 5, 600mg once daily on Day 6	10	Day 6	0.98 [0.87, 1.10]	1.01 [0.91, 1.11]
Raloxifene 60mg once daily on Days 1 to 3 ^{Note 10}	1200mg twice daily on Day 1, 800mg twice daily on Day 2, 800mg once daily on Day 3	17	Day 1	1.00 [0.90, 1.10]	1.03 [0.95, 1.12]
			Day 3	0.90 [0.81, 0.99]	0.85 [0.79, 0.93]
Hydralazine 5mg once daily on Day 1 and Day 5	1200mg/400mg on Day 1, 400mg twice daily on Days 2 to 4, 400mg once daily on Day 5	14	Day 1	0.99 [0.92, 1.06]	0.99 [0.92, 1.07]
			Day 5	0.96 [0.89, 1.04]	1.04 [0.96, 1.12]

Note 10 Results in non-Japanese
Effects of favipiravir on pharmacokinetics of co-administered drugs

Co-administrated drug and dosage	Favipiravir dosage	n	Time of dosing	Parameter ratio for co-administered drug [90% CI] (Co-administered/single administered)	
				C _{max}	AUC
Theophylline ⁵ 200mg twice daily on Days 1 to 9, 200mg once daily on Day 10	600mg twice daily on Day 6, 600mg once daily on Days 7 to 10	10	Day 7	0.93 [0.85, 1.01]	0.92 [0.87, 0.97]
			Day 10	0.99 [0.94, 1.04]	0.97 [0.91, 1.03]
Oseltamivir ¹³ 75mg twice daily on Days 1 to 5, 75mg once daily on Day 6	600mg twice daily on Day 5, 600mg once daily on Day 6	10	Day 6	1.10 [1.06, 1.15]	1.14 [1.10, 1.18]
Acetaminophen 650mg once daily on Day 1 and Day 5 ^{Note 11}	1200mg twice daily on Day 1, 800mg twice daily on Days 2 to 4, 800mg once daily on Day 5	28	Day 1	1.03 [0.93, 1.14]	1.16 [1.08, 1.25]
			Day 5	1.08 [0.96, 1.22]	1.14 [1.04, 1.26]

Norethindrone/ Ethinylestradiol combination 1mg/0.035mg once daily on Days 1 to 5 ^{Note 11}	1200mg twice daily on Day 1, 800mg twice daily on Days 2 to 4, 800mg once daily on Day 5	25	Day 12 ^{Note 12}	1.23 [1.16, 1.30]	1.47 [1.42, 1.52]
			Day 12 ^{Note 13}	1.48 [1.42, 1.54]	1.43 [1.39, 1.47]
Repaglinide 0.5mg once daily on Day 13 ^{Note 11}	1200mg twice daily on Day 1, 800mg twice daily on Days 2 to 4, 800mg once daily on Day 5	17	Day 13	1.28 [1.16, 1.41]	1.52 [1.37, 1.68]
Hydralazine 5mg once daily on Day 1 and Day 5	1200mg/400mg on Day 1, 400mg twice daily on Days 2 to 4, 400mg once daily on Day 5	14	Day 1	0.73 [0.67, 0.81]	0.87 [0.78, 0.97]
			Day 5	0.79 [0.71, 0.88]	0.91 [0.82, 1.01]

Note 11 Results in non-Japanese
Note 12 Norethindrone
Note 13 Ethinylestradiol

CLINICAL STUDIES

Results in non-Japanese

A placebo-controlled phase I/II study in type A or type B influenza patients was conducted (1800 mg/800 mg BID, oral administration of favipiravir 1800 mg twice daily for 1 day followed by 800 mg twice daily for 4 days; 2400 mg/600 mg TID, oral administration of favipiravir 2400mg + 600 mg + 600 mg for 1 day followed by 600 mg three times daily for 4 days) ^{Note 14}. With regards to the primary endpoint ^{Note 15}, favipiravir 1800 mg/800 mg BID (101 patients) demonstrated significant difference in time to alleviation of influenza symptoms compared to placebo (88 patients) (p=0.01, Gehan-Wilcoxon test), but favipiravir 2400 mg/600 mg TID (82 patients) failed to demonstrate significant difference (p=0.414, Gehan-Wilcoxon test).

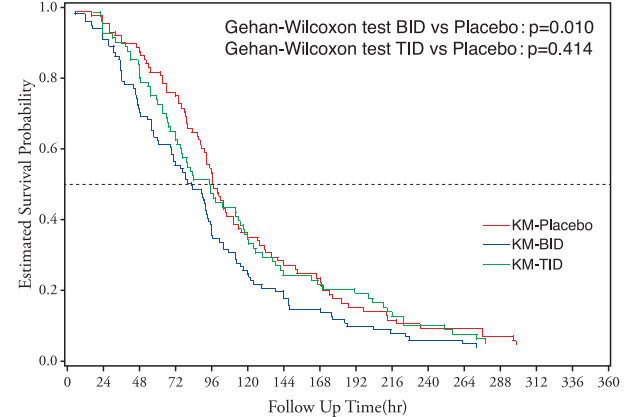


Figure 2 Time to alleviation of influenza symptoms

Note 14 The approved dosage of favipiravir is “1600 mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days”.

Note 15 Time required to alleviate 6 primary influenza symptoms (cough, sore throat, headache, nasal congestion, body aches and pains, fatigue [tiredness]) and body temperature

Two placebo-controlled phase III studies in type A or type B influenza patients (oral administration of favipiravir 1800 mg twice daily for 1 day followed by 800 mg twice daily for 4 days [1800 mg/800 mg BID]) ^{Note 16} with the primary endpoint: the time required to alleviate primary influenza symptoms ^{Note 17}, were conducted (Study1 and Study2). The results are as follows.

Results of primary analysis (ITTI population)				
	Study1		Study2	
	Favipiravir (N=301)	Placebo (N=322)	Favipiravir (N=526)	Placebo (N=169)
Number of events	288	306	505	163
Median [95% CI] (hours)	84.2 [77.1, 95.7]	98.6 [94.6, 107.1]	77.8 [72.3, 82.5]	83.9 [76.0, 95.5]
p-value ^{note18}	0.004		0.303	

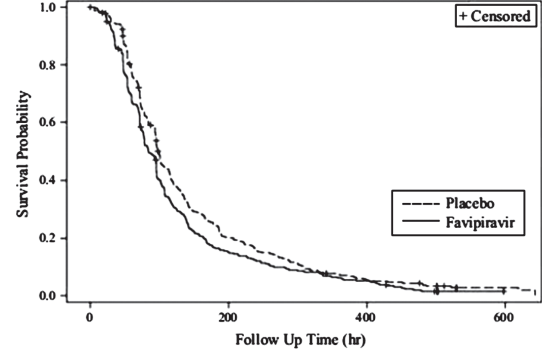


Figure 3 Kaplan-Meier Plot with regard to primary endpoint ^{Note 17}
(ITTI population, Study1)

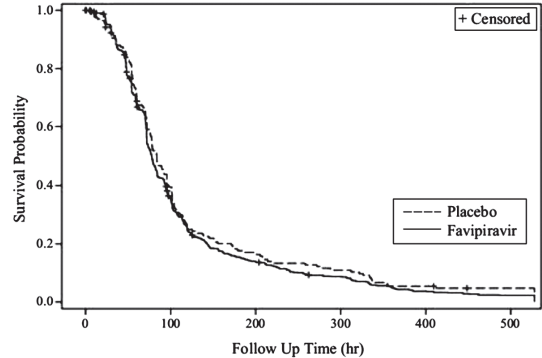


Figure 4 Kaplan-Meier Plot with regard to primary endpoint ^{Note 17}
(ITTI population, Study2)

Note 16 The approved dosage of favipiravir is “1600 mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days”.

Note 17 Time required to alleviate 6 primary influenza symptoms (cough, sore throat, headache, nasal congestion, body aches and pains, fatigue [tiredness]) and resolution of fever. Alleviation was defined as all of the 6 influenza symptoms had been either absent or mild and fever had resolved, with both maintained for at least 21.5 hours.

Note 18 Peto-Peto-Prentice test

Reference: Global phase III clinical study (adults)

A global phase III clinical study of favipiravir (the dosage ^{Note 19} was different from the approved dosage for adults) versus oseltamivir phosphate (75 mg twice daily for 5 days) was conducted in patients with type A or type B influenza (640 patients [467 patients in Japan, 55 patients in Korea, and 118 patients in Taiwan]). The median time (95% CI) to alleviation of primary influenza symptoms ^{Note 20} was 63.1 hours (55.5, 70.4) for favipiravir group (377 patients) and 51.2 hours (45.9, 57.6) for oseltamivir phosphate group (380 patients). The hazard ratio (95% CI) of favipiravir to oseltamivir phosphate for time to alleviation of primary influenza symptoms was 0.818 (0.707, 0.948), and the efficacy of favipiravir was not demonstrated (p=0.007, log-rank test).

Note 19 1200 mg + 400 mg on Day 1 followed by 400 mg twice daily for 4 days. The approved dosage of favipiravir is “1600 mg orally twice daily for 1 day followed by 600mg orally twice daily for 4 days”.

Note 20 Time required for 7 primary influenza symptoms (cough, sore throat, headache, nasal congestion, feeling feverish, body aches and pains, fatigue [tiredness]) to alleviate after the start of study drug administration (the time point when all symptoms were scored 1 or below). “Alleviation” was defined as the state where all of the scores graded by the investigator based on the record of the patient diary remain unchanged for 21.5 hours or longer after all of the scores decrease to 1 or below.

Reference: Phase II clinical study in non-Japanese (adults)

A placebo-controlled phase II study of favipiravir was conducted in patients with type A or type B influenza (1000 mg/400 mg BID, oral administration of favipiravir 1000 mg twice daily for 1 day followed by 400 mg twice daily for 4 days; 1200 mg/800 mg BID,

oral administration of favipiravir 1200 mg twice daily for 1 day followed by 800 mg twice daily for 4 days; placebo, twice daily)^{Note 21}. The median time (95% CI) to alleviation of primary influenza symptoms^{Note 22} was 100.4 hours (82.4, 119.8) for 1000 mg/400 mg BID group (88 patients), 86.5 hours (79.2, 102.1) for 1200 mg/800 mg BID group (121 patients), and 91.9 hours (70.3, 105.4) for placebo group (124 patients). There was no statistically significant difference between either favipiravir group and placebo group ($p > 0.05$, Gehan-Wilcoxon test; A step-down approach was used to regulate the overall type I error rate for the multiple comparisons).

Note 21 The approved dosage of favipiravir is “1600 mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days”.

Note 22 Time required to “alleviate” 6 primary influenza symptoms (cough, sore throat, headache, nasal congestion, body aches and pains, fatigue [tiredness]) and body temperature, where alleviation was defined as the state where all of the scores and temperature remain unchanged for 21.5 hours or longer after all of the scores decrease to 1 or below and temperature returned to less than 38.0°C for 20 to <65 years old and less than 37.8°C for patients ≥65 years old.

PHARMACOLOGY

1. *In vitro* antiviral activity^{14, 15}

Favipiravir showed antiviral activity against type A and type B influenza virus laboratory strains with an EC₅₀ of 0.014–0.55 µg/mL.

The EC₅₀ against seasonal type A and type B influenza viruses including strains resistant to adamantane (amantadine and rimantadine), oseltamivir or zanamivir was 0.03–0.94 and 0.09–0.83 µg/mL, respectively.

The EC₅₀ against type A influenza viruses (including strains resistant to adamantane, oseltamivir or zanamivir) such as swine-origin type A and avian-origin type A including highly-pathogenic strains (including H5N1 and H7N9) was 0.06–3.53 µg/mL.

The EC₅₀ against type A and type B influenza viruses resistant to adamantane, oseltamivir and zanamivir was 0.09–0.47 µg/mL, and no cross resistance was observed.

2. Therapeutic effect in animal models^{14, 16, 17, 18, 19}

In mouse infection models inoculated with influenza viruses A (H7N9), A (H1N1) pdm09 or A (H3N2), decrease of virus titers in lung tissues was observed by a 5-day oral administration of favipiravir with a dose of ≤60 mg/kg/day.

In mouse infection models inoculated with influenza viruses A (H3N2) or A (H5N1), therapeutic effect was observed by a 5-day oral administration of favipiravir with a dose of 30 mg/kg/day.

In a SCID mouse infection model inoculated with an influenza virus A (H3N2), therapeutic effect was observed by a 14-day oral administration of favipiravir with a dose of 30 mg/kg/day.

3. Mechanism of action^{14, 20}

It is considered that favipiravir is metabolized in cells to a ribosyl triphosphate form (favipiravir RTP) and that favipiravir RTP selectively inhibits RNA polymerase involved in influenza viral replication. With regards to the activity against human DNA polymerases α, β and γ, favipiravir RTP (1000 µmol/L) showed no inhibitory effect on α, 9.1–13.5% inhibitory effect on β and 11.7–41.2% inhibitory effect on γ. Inhibitory concentration (IC₅₀) of favipiravir RTP on human RNA polymerase II was 905 µmol/L.

4. Resistance¹⁴

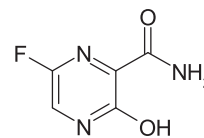
No change of susceptibility of type A influenza viruses to favipiravir was observed after 30 passages in the presence of favipiravir, and no resistant viruses have been selected. In clinical studies including the global phase III study, information about emergence of favipiravir-resistant influenza viruses has not been obtained.

PHYSICOCHEMISTRY

Nonproprietary name: Favipiravir

Chemical name: 6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide

Structure formula:



Molecular formula: C₅H₄FN₃O₂

Molecular weight: 157.10

Description: Favipiravir is a white–light yellow powder. It is sparingly soluble in acetonitrile and methanol, slightly soluble in water and ethanol (99.5).

Melting point: 187–193°C

CONDITIONS FOR APPROVAL

1. Develop and appropriately implement a risk management plan.
2. Conduct appropriate post marketing surveillance in order to develop additional data regarding the efficacy and safety of favipiravir.
3. Do not market the drug unless the MHLW requests.
4. Implement strict distribution management and thorough safety measures when marketing favipiravir so that the drug will not be used for seasonal influenza.
5. Take strict and proper measures so that the drug is administered only to patients who are considered appropriate to take the drug, have been informed in advance about the efficacy and risk in writing, and they or their family member consent in writing.

PACKAGING

AVIGAN Tablets 200mg: boxes of 100 tablets in press-through packages

REFERENCES

1. In-house document (Effects on the testis)
2. In-house document (Pharmacokinetics in patients with liver function impairment)
3. In-house document (Metabolism)
4. In-house document (Drug interactions)
5. In-house document (Study of combination therapy with theophylline)
6. In-house document (Reproductive and developmental toxicity study/rats)
7. In-house document (Reproductive and developmental toxicity study/mice, etc.)
8. In-house document (Toxicity study/juvenile dogs, etc.)
9. In-house document (Toxicity study/dogs)
10. In-house document (Testicular toxicity study/mice, etc.)
11. In-house document (High dose repeated administration study)
12. In-house document (*In vivo* kinetics/animal)
13. In-house document (Study of combination therapy with oseltamivir)
14. Takahashi K, et al. Jpn J Med Pharm Sci. 2011;66:429.
15. In-house document (Antiviral activity and cross resistance)
16. Ito Y, et al. Nature. 2009;460:1021.
17. Watanabe T, et al. Nature. 2013;501:551.
18. In-house document (Therapeutic effect/mice)
19. In-house document (Therapeutic effect/immune-deficient mice)
20. Furuta Y, et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2005;49:981.

REQUEST FOR LITERATURE SHOULD BE MADE TO:

Please request for the in-house documents cited in the REFERENCES to the following company:

Product Information Center

FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.

14-1, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0031, Japan

Toll-Free: 0120-502-620

Manufactured and Marketed by:

FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.

14-1, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0031, Japan



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Request: Info about Favipiravir / Avigan

Bonn, 20.04.2020
GESCHZ 3.01-2020-64592

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 113 BMG vom 16.04.2020

Anlagen: - 2 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zur Frage der ständigen Vertretung der Republik Polen beim UNO-Büro in Genf hinsichtlich des Vorliegens von Informationen zur Wirksamkeit von Favipiravir für die Behandlung von COVID-19 berichten wir wie folgt:

Favipiravir (Avigan Tablets 200 mg) is approved in Japan for the indication "Novel or re-emerging influenza virus infections (limited to cases in which other anti-influenza virus agents are not effective or insufficiently effective)". The approved dosage for this indication in adults is 1600 mg orally twice daily for 1 day followed by 600 mg orally twice daily for 4 days. The total administration period should be 5 days. Please find attached the English SmPC of Avigan for further information. It should be considered that favipiravir has a teratogenic effect and must not be used during pregnancy.

Numerous potential antiviral therapies are currently discussed in the context of COVID-19. For none of these therapies we have proof of efficacy from clinical trials so far.

There is only very limited data available about the efficacy of favipiravir against coronaviruses. High concentrations of the substance were required to reduce virus replication of SARS-CoV-2 in vitro (Wang et al. 2020). Favipiravir is currently investigated in several clinical COVID-19 studies, partly in combination with other test substances [Dong et al. 2020]. Results from an open-label non-randomized study from China [Cai et al. 2020] describe a faster virus clearance in 35 patients treated with favipiravir and nebulised interferon-alpha compared to patients treated with lopinavir/ritonavir and nebulised interferon-alpha. In addition, image morphological improvements (CT) were observed in these patients. However, the design of this study does not

meet the standards for RCT, it is purely exploratory and therefore cannot be considered as proof of efficacy of favipiravir in COVID-19. A randomised but not blinded, non placebo-controlled Chinese study postulated a superiority of favipiravir over umifenovir (Arbidol®) in the subgroup of patients with moderate COVID-19 symptoms (occurrence of fever and/or cough, number of clinical recoveries day 7), but no significant difference in patients with severe COVID-19 status was observed. While this study may point towards effectiveness of favipiravir in patients with moderate COVID-19 symptoms, important details on concomitant medication and disease and treatment characteristics are lacking [Chen et al. 2020]. In Germany, one application for authorization of a clinical trial with favipiravir as an investigational drug is currently under review. Overall, based on this limited data, there is currently insufficient evidence for clinical efficacy and safety of favipiravir in the treatment of COVID-19.

We would like to point out that in Germany a document with information on the detection, diagnosis and therapy of patients with COVID-19 was recently published on the webpage of the Robert Koch Institute (RKI)

([https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19 Therapie Diagnose.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19%20Therapie%20Diagnose.html)). We attach an automatic translation of this publication into English language by the website deepl.com for your convenience. Please note that this is not an approved translation. The RKI publication recommends that patients with COVID-19 should preferably be treated within the framework of clinical studies. The document also contains a list of currently ongoing clinical studies with favipiravir as well as the dosage used in clinical trials.

Prof. Dr. Karl Broich

Literature

Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell research 2020.

Dong L, Hu S, Gao J: Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug discoveries & therapeutics 2020, 14(1):58-60.

Cai et al.: Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering 2020.

Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, Chen B, Lu M, Luo Y, Zhang J et al: Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv 2020:2020.2003.2017.20037432.

Note: This is an automatic translation (deep<L German / English)

**Permanent working group of competence and treatment centres for
Diseases caused by highly pathogenic pathogens at the Robert Koch Institute**

Information on detection, diagnostics and therapy of Patients with COVID-19

Status: 08.04.2020

With the participation of:

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Paul-Ehrlich Institut (PEI)

Kontakt:

STAKOB Geschäftsstelle am Robert Koch-Institut

E-Mail: stakob@rki.de

Website: www.stakob.de



Notes on detection, diagnostics and therapy of COVID-19 patients

General notes

The current COVID-19 outbreak is global, dynamic and serious. For a final assessment of the severity of the new respiratory disease is currently underway does not provide enough data. This document is intended to provide guidance on the handling of patients with COVID-19 and bundle existing additional documents.

Infection

Source of infection are infected persons with or without symptoms. The infection occurs usually via droplet infection and in close contact. Transmission via aerosols is possible under certain circumstances, smear infections cannot be ruled out. The consistent implementation of basic hygiene and personnel protection measures is therefore of great importance. (www.rki.de/covid-19-hygiene)

Clinical symptomatology

The incubation period is up to 14 days according to current knowledge, on average 2-7 Days.

The symptomatology of patients with COVID-19 is unspecific and similar to that of many other respiratory diseases. The disease can proceed without fever.

80% of cases are mild to moderate. During the course of the disease, it can occur at about 20% of the patients come to a clinical worsening, with development of dyspnea, and/or hypoxaemia, typically about 7-10 days after onset of symptoms.

In about 5% of cases the indication is for intensive care therapy, in 4% for respiratory therapy due to a hypoxaemic respiratory failure and about 0.5-1% die.

In the event of septic shock and multi-organ failure, a bacterial (super)infection should be thought off.

The risk of a serious illness increases steadily with age from 50 to 60 years.

People over 80 years have a mortality rate of >15%.

In addition various underlying diseases such as cardiovascular diseases, diabetes mellitus, malignant diseases, diseases of the respiratory system, immune suppression independent from age increases the risk of a severe disease progression.

Clinical classification by severity:

- mild and uncomplicated (mild symptoms)
- Moderate (light pneumonia)
- Severe pneumonia, defined by fever or suspected respiratory infection and either breathing rate > 30/min, severe shortness of breath or SpO₂ <90% at Room air.
- Critical (ARDS, sepsis, septic shock)

Beginning of the disease usually with the following symptoms, individually or in combination:

Mostly

- Fever
- General fatigue and tiredness
- Coughing, productive and unproductive, possibly dyspnea

Occasionally

- headaches and aching limbs

- Rhinitis, anosmia (also without rhinitis) 3

- passerine diarrhoea

- rarely sore throat

CAVE

In the meantime, thrombembolic events have been observed more frequently in different degrees of severity and at different times of the disease.

Predictors for a more severe course appear to be age (>50 years), male gender, dyspnoea and persistence of fever, as well as a pronounced lymphopenia and an increase in LDH and troponin. The fever can often hardly be influenced by anti-pyretics.

Case detection

The RKI has published a guidance document (www.rki.de/covid-19-flussschema) for case recognition for doctors have been developed.

Patient Care

Screening for COVID-19 in rescue centres or practices during normal operation should be avoided, but should be carried out in separate locations or at separate times, if possible (www.rki.de/covid-19-patientenversorgung). Patient care can be provided on an outpatient or inpatient basis, subject to the necessary strict isolation measures and depending on the clinical manifestation of the disease.

Outpatient care

In outpatient care, the isolation of infected persons from non-infected persons and regular clinical follow-up must be ensured in order to identify clinical predictors of a more severe course (see above) with necessary hospitalisation of the patient. On the RKI website you can find information on the outpatient and inpatient management of patients with COVID-19 (www.rki.de/covid-19-ambulant) as well as information on necessary protective measures depending on the measures.

CAVE for outpatient care:

Control of the clinical symptoms after 7 - 10 days in outpatient care is absolutely necessary. Admission of patients in case of worsening of the clinical symptoms or lack of improvement, especially if fever or dyspnoea persists.

Inpatient care

In the context of inpatient care of patients, a cohorting of patients, ideally in large clinics on a ward by ward basis in COVID- 19 positive and COVID-19 negative patients separated to avoid further transmissions.

If necessary, entire hospitals can be separated for COVID-19 patients are identified.

All non-COVID-19 patient hospitals should be able to treat suspect cases separately from regular hospital operations until a meaningful diagnosis is available (www.rki.de/covid-19-patientenversorgung).

Diagnostics

The other diagnostics listed here refer primarily to patients in the inpatient course. Depending on the severity of the clinical picture, various differential diagnoses should be considered in addition to COVID-19 (e.g. influenza, other respiratory viruses, bacterial superinfections). SARS-CoV-2 is detected from a deep nasopharyngeal/oropharyngeal smear, sputum, possibly induced sputum or from pharyngeal washings by PCR. In case of a negative test result and urgent clinical suspicion, a second sample should be tested. In patients in the later course of the disease (pneumonia, ARDS), the smear may already be virus-free again while there is still infectious viral load in the lower respiratory tract. In these cases, in order to avoid an additional risk to the patient by a bronchoscopy to obtain tracheobronchial secretion (suction, no BAL) for diagnostic purposes only, sputum production can also be induced (by inhalation with 3%-NaCl-solution) if necessary. The production of induced sputum is accompanied by aerosol formation and should only be performed under special precautions. If the collection of respiratory material is repeatedly not possible, in some cases a stool sample may be diagnostically helpful. Negative test results do not mean a reliable exclusion of the disease in cases of strong clinical suspicion. Blood, stool and urine are not considered infectious in COVID-19 patients.

The serological test options available to date still play no role in acute diagnostics, but can be useful as additional information in the further course of the disease and should be further investigated in studies with regard to their significance, e.g. also for epidemiological questions.

Frequently, leukopenia with lymphopenia, thrombopenia, as well as increases in CRP, transaminase and LDH levels occur. Rarely an increase in procalcitonin, or at most a slight increase is seen. Troponin elevations are probably a frequent expression of COVID19-associated cardiomyopathy, rarely of a myocardial infarction. Persistent or increasing elevations of D-dimers may be an indication of thromboembolic events.

Sample material:

1. for diagnosis on COVID-19 (www.rki.de/covid-19-diagnostik):

- Detection of the pathogen by PCR from deep nasopharyngeal/oropharyngeal swab, pharyngeal irrigation water, (possibly induced) sputum and/or tracheobronchial secretion, if necessary repeat in case of negative result and persistent suspicion (see above), if necessary additionally stool diagnostics

CAVE: Aerosol generation

- Serologies are not routinely available for diagnostic purposes outside of studies; preservation of serum samples for later evaluation may be useful

2. for differential diagnostic bacteriological examination:

- Drawing of several blood cultures (each aerobic + anaerobic) for E+R
- Sputum, BAL, tracheobronchial secretion on E+R
- Urine diagnostics for pneumococcus, legionella

3. further diagnosis:

- Regular blood sampling with differential blood count, clinical chemistry depending on

Course of the disease with control of LDH, troponin, D-dimer, IL-6

Imaging:

Conventional chest x-rays show that 50-60% of patients with this disease changes visible. In the CT examination of the lungs, in about 85% of the cases

Alterations found, in the sense of milky glass-like infiltrates, bilateral or rarely unilateral compressions and/or interstitial proliferation of drawings.

Therapy

The therapy depends on the severity of the disease and usually consists of supportive measures. If dyspnoea increases, hypoxaemia increases and fever persists, a possible severe course should be considered. Patients with a severe and critical course of the disease should be subjected to intensive medical monitoring and care at an early stage.

In addition, clinical indications of possible thromboembolic events (e.g. DVT, LAE) and, if necessary, early diagnosis and therapy should be initiated.

General measures for inpatient care:

- Restrictive fluid therapy (as this can worsen oxygenation), optimisation of nutrition
- Close monitoring of the vital parameters to detect severe progressions early
- Consistent initiation of at least one thrombosis prophylaxis, if necessary therapeutic

Anticoagulation taking into account the possible risk of bleeding

- Consideration of comorbidities (necessary long-term therapies, therapy restrictions?)
- Oxygen administration (nasal, mask, if necessary high-flow), as required, target SpO₂ > 90% in non-pregnant adults, > 92 - 95% in pregnant women (WHO guidelines) CAVE: Aerosol formation at high oxygen flow
- Regular monitoring of inflammation parameters (CRP, IL-6), kidney function, liver values, coagulation (incl. D-dimer). Further imaging depending on the clinical course.
- If necessary, acceptance of several blood cultures (each aerobic + anaerobic)
- Respiratory materials depending on the clinical course (E+R, CoVID-19) -> according to the WHO guideline every 2-4 days Diagnosis regarding CoVID-19

In the treatment of patients with severe and critical courses of disease, the following points must be regularly re-evaluated:

- Early administration of oxygen, possibly non-invasive or invasive ventilation,
- ECMO if necessary, early contact with regional ECMO centre for

Advice for difficult ventilation situations

- Recognize and treat possible complications early on, especially

Instructions for thrombembolic events

- Prevention of secondary infections
- Sepsis therapy according to guidelines

On the website of the German Society for Internal Intensive Care Medicine (DGIIN) you can find "Recommendations for intensive care therapy of patients with COVID-19". (www.dgiin.de)

Further information on the clinical management of patients with COVID-19 can also be found on the WHO website: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.

Antiviral therapy:

This chapter on antiviral therapy is regularly revised in the light of new study findings and does not represent a final version.

Several substances have been prioritized in recent weeks, among others by the WHO, for investigation in clinical trials in COVID-19 patients. Some of these studies are already taking place. For none of these potential therapies, there is as yet information on the optimal time of application nor evidence of their efficacy and safety in COVID-19 patients from clinical trials. As a result, none of these discussed options has received marketing authorization for the prophylaxis or treatment of COVID-19. Currently, there is too little data available to make a therapy recommendation for Germany. The use of these drugs should therefore only be considered in the case of severe forms of the disease, if at all, on a case-by-case basis. In this respect, before starting an antiviral therapy as part of an individual therapeutic trial or as off-label use, a very careful individual assessment of the benefit-risk ratio must be carried out.

As a result of an initiative of the Federal Ministry of Health, several of the drugs under discussion (Lopinavir/Ritonavir, Hydroxychloroquine, Favirpiravir, Camostat) are likely to be available in German hospitals for use in studies or for an individual therapeutic trial in individual cases. In addition, various studies are now planned or already initiated at various German university hospitals and the centres of the Standing Working Group of Competence and Treatment Centres for Diseases caused by Highly Pathogenic Agents (STAKOB). Due to the lack of evidence to date, the authors of these therapeutic guidelines are of the unanimous opinion that patients with COVID-19 should preferably be treated within the framework of clinical studies. If this is not possible, an individual trial or off-label use can be considered in severe cases. Information on clinical trials approved by the BfArM and PEI can be found in the European "Clinical Trials Register".

Individual therapeutic treatment

Paragraph 34 of the German Criminal Code ("justifiable state of emergency") and the doctor's freedom of therapy can justify the individual attempt at healing. This is an application of a medicinal

product that is subject to authorisation but has not yet been authorised (or only outside Germany) in individual cases and with the consent of the patient concerned, if all other therapeutic options have been exhausted and the treating physician suspects a benefit for the patient based on scientific findings. The focus is on curing the individual patient, not on the systematic gain of knowledge in the sense of a research study. The responsibility for the application lies with the treating physician and requires a significantly higher standard of care in the physician's procedure.

Off-Label Use

In addition to individual treatment treatment with substances that have not yet been approved, which are usually only available in small quantities, drugs approved for other diseases are also used in therapy trials on COVID-19 patients. This approach takes place in a so-called "off-label use", i.e. the drugs used are basically approved in Germany and thus marketable under pharmaceutical law, but are not used in the approved indication, population and/or dosage. In such cases, it is advisable to obtain extended documented information, which also includes the nature of such treatment, in particular that the medicinal product is not authorised for the treatment of COVID-19 and that there are no substantiated data on efficacy and safety in this off-label use. Side effects should be reported to the marketing authorization holder, the Drug Commission of the German Medical Association and the competent authority: the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) or the Paul Ehrlich Institute (<https://humanweb.pei.de/>).

Recommendations for the treating physician

For the treating physician it is recommended in the context of an individual healing attempt or Off-label use:

- a periodic review of equivalent alternatives where authorised medicinal products or other therapeutic methods are or will be available that are suitable for treatment or have not yet been exhausted.
 - a particularly careful education about known or suspected adverse drug reactions with reference to still unknown risks and possibilities of undesired effects with written documentation (analogous to the written declaration of consent of study patients according to § 40 ff AMG).
 - a regular and active systematic search at short intervals for information about risks and adverse effects of the drug used, preferably also with written documentation, in positive cases with immediate information of the patient.
 - a careful and continuous weighing of the benefit for the patient against the actual or only possible risk potential resulting from the treatment or further treatment, especially if new complaints arise.
 - a detailed documentation in the patient's file, including the drug used and its active ingredient, the treatment plan, the dosage, the occurrence of adverse effects and the clinical course of treatment.
- Taken from:

1. notes on individual therapeutic treatment with hydroxychloroquine (04.04.2020)
2. treatment with drugs that are not yet approved (04.04.2020)
3. treatment with not yet approved drugs: Between hoping and being stuck (04.04.2020)

Due to the very limited data available to date, documentation of the clinical data of patients is recommended when using all these drugs. Various databases and studies are available (e.g. LEOSS.net, www.CAPNETZ.de, WHO/ISARIC).

The list of the various drugs in the appendix does NOT include any therapy recommendations. A decision on the use of any of the following substances is at the discretion and responsibility of the respective treating physician. In case of doubt, seriously ill patients should contact the nearest university hospital, infectiological centre or STAKOB centre for individual case discussion and advice on possible further therapies.

The contact details of all STAKOB centres can be found at www.rki.de/stakob, the contact details of the infectiological centres at www.dgi-net.de. A supply of experimental drugs for an individual healing attempt can be provided in an emergency initiated through the Robert Koch Institute/IBBS.

CAVE

If the disease is uncomplicated, a purely symptomatic therapy is recommended. The use of the following drugs can only be considered for inpatient treatment.

Currently available possible antiviral agents: 8

Remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, favipiravir, camostat

Information on possible dosages and indications of side effects as well as the underlying studies are given in the appendix. More detailed information on the various drugs listed here with further safety-relevant information can be found on the website of the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) and in full in the respective technical information for drugs approved for other indications.

Under the following link, drug interactions of the various experimental therapeutics can also be viewed: <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Antibiotic therapy:

In patients with suspected bacterial superinfection and/or septic course, a calculated antibiotic therapy should be initiated immediately, in case of sepsis within one hour. In the absence of pathogen detection and normal procalcitonin, antibiotic therapy should be terminated within 48 hours. A prophylactic antibiotic administration without evidence of bacterial infection is not recommended.

Further therapies:

Corticosteroid therapy

No routine corticosteroid administration without a clear indication. Previous evidence from therapy in past epidemics with SARS or MERS suggests an adverse effect of corticosteroids. In a study from China in adults with COVID-19 and ARDS, patients on steroid therapy showed a clinical benefit. Short-term administration can be discussed in cases of treatment-refractory septic shock (www.dgiin.de).

Blockade of the interleukin-6 (IL-6) receptor

In some patients, a situation compatible with secondary virus-triggered hemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH) develops in the late phase of the disease. These patients show massive inflammation. In this situation a blockade of the interleukin-6 (IL-6) receptor is discussed as a possible therapeutic approach. In studies, the monoclonal antibodies tocilizumab and sarilumab against the interleukin-6 (IL-6) receptor are currently used. Tocilizumab is approved for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and for Still's disease and cytokine release syndrome). Off-label use may be considered in critically ill patients.

Numerous other drugs are currently being evaluated for their efficacy in COVID-19 patients in clinical trials.

Pre- and post-exposure prophylaxis

So far, no data are available on drug-based pre- or post-exposure prophylaxis. At present, neither contact persons nor medical personnel are recommended to take it. Various clinical studies are currently being carried out on this, but results are still pending.

Deisolation and discharge management

Information on stripping and discharge management can be found on the RKI website: Covid-19 discharge management

Aftercare and follow-up control

Routine clinical follow-up examinations after discharge from hospital are not recommended on a regular basis, but should be performed according to the clinical course. If the symptoms increase again, a new medical presentation should be made in any case.

Patient information after discharge:

Temporary increased risk of further infections, 14 days clinical self-monitoring recommended, further attention to general hygiene measures.

Information for pregnant women and children

According to the findings from China to date, pregnant women do not appear to have an increased risk of a more severe course of disease compared to non-pregnant women with the same health status.

No increased risk of a severe course of the disease has been reported in children either; overall, the disease appears to be milder in children. However, individual severe courses have been reported in the meantime and this is being observed in further studies. Regarding the therapy in children with COVID-19, a statement of the German Society for Pediatrics has been published on its website.

List of sources and further literature

[1-9]

1. WHO: **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. 2020.
2. Cai Jiehao^{1†} XJ, Lin Daojiong^{3†}, Yang zhi⁴, Xu Lei⁵, Qu Zhenghai⁵, Zhang Yuehua⁶, Zhang Hua⁷, Jia Ran², Liu pengcheng², Wang Xiangshi¹, Ge Yanling¹, Xia Aimei¹, Tian He¹, Chang Hailing¹, Wang Chuning¹, Li Jingjing¹, Wang Jianshe¹, Zeng Mei¹: **A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features**. 2020.
3. Chaolin Huang* YW, Xingwang Li*, Lili Ren*, Jianping Zhao*, Yi Hu*, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu,, Zhenshun Cheng TY, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Jungang Xie,, Guangfa Wang RJ, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang†, Bin Cao†: **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China**. 2020.
4. Qifang Bi 1, Yongsheng Wu 2, #, Shujiang Mei 2, #, Chenfei Ye 3, 4, #, Xuan Zou 2, Zhen Zhang 2,, Xiaojian Liu 2 LW, Shaun A. Truelove 1, Tong Zhang 4, Wei Gao 2, Cong Cheng 2, Xiujuan, Tang 2 XW, Yu Wu 2, Binbin Sun 3, 4, Suli Huang 2, Yu Sun 4, Juncen Zhang 4, Ting Ma, 3, *, Justin Lessler 1, *, Tiejian Feng 2, *: **Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts**. 2020.
5. RKI: **SARS-CoV-2 Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19)**.
6. Wei-jie Guan 1* PD, Zheng-yi Ni 2*, M.D., Yu Hu 3*, M.D., Wen-hua Liang 1, 4*, Ph. D., Chun-quan Ou 5*, MSc., Jian-xing He 1, 6*, M.D., Lei Liu 7, 8*, M.D., Hong Shan 9*, M.D., Chun-liang Lei 10*, M.D., David S.C. Hui 11*, M.D., Bin Du 12*, M.D., Lan-juan Li 13*, M.D., Guang Zeng 14*, MSc., Kwok-Yung Yuen 15*, Ph.D., Ru-chong Chen 1, M.D., Chun-li Tang 1, M.D., Tao Wang 1, M.D., Ping-yan Chen 4, M.D., Jie Xiang 2, M.D., Shi-yue Li 1, M.D., Jin-lin Wang 1, M.D., Zi-jing Liang 16, M.D., Yi-xiang Peng 17, M.D., Li Wei 18, M.D., Yong Liu 19, M.D., Ya-hua Hu 20, M.D., Peng Peng 21, M.D., Jian-ming Wang 22, M.D., Ji-yang Liu 23, M.D., Zhong Chen 24, M.D., Gang Li 25, M.D., Zhi-jian Zheng 26, M.D., Shao-qin Qiu 27, M.D., Jie Luo 28, M.D., Chang-jiang Ye 29, M.D., Shao-yong Zhu 30, M.D., Nan-shan Zhong 1, M.D., on behalf of China Medical Treatment Expert Group for 2019-nCoV: **Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China** 2020.
7. Fei Zhou*, Ting Yu*, Ronghui Du*, Guohui Fan*, Ying Liu*, Zhibo Liu*, Jie Xiang*, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao: **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study** 2020
8. Waleed Alhazzani, Morten Hylander Møller, [...]Andrew Rhodes: **Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)** Intensive Care Medicine (2020)
9. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, et al: **Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China**. JAMA Intern Med 2020)

Note

As an independent body, STAKOB publishes statements on clinical issues relating to highly contagious and life-threatening diseases on its own responsibility. The statements are based on the current state of scientific knowledge, information from renowned health institutions and STAKOB's experience.

Their applicability must be checked individually.

Appendix 1: No scientific or clinical data are available (as of 08.04.2020) as a basis for an evidence-based therapy recommendation of COVID-19. Therapy should preferably be carried out within the framework of clinical studies. The list of drugs is therefore NOT a therapy recommendation. The decision on the use of the drugs is at the discretion and responsibility of the treating physicians*. Detailed information on the drugs such as side effects, contraindications, etc. must be taken into account urgently according to the available specialist information.

Table 1: Potentially effective antiviral and immunomodulatory drugs in COVID-19 (selection of drugs)

Note: only the information on Favipiravir is translated

Substance	Target/authorization	Dosage/duration of therapy	Efficacy/safety/adverse drug reactions/contraindications	Studies	Comments
Favipiravir	RNA virus static Pyrazine carboxamide, inhibits RNA polymerase Target: virus Approval in Japan for Influenza	orally in clinical Studies: LD1600mg po d1, then 600 mg po q12h duration of therapy over 7 -14 d, exact duration still unknown	So far no evidence of efficacy and safety for use with COVID-19 adverse drug reactions: Teratogenicity KI: Pregnancy	NCT04310228 NCT04303299 NCT04273763 ChiCTR2000029600 ChiCTR2000029544 ChiCTR2000030113 ChiCTR2000029548	Experimental: SARS-CoV-2, EBOV, WNV, haemorrhagic Fever virus, Bornavirus

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <11@bmg.bund.de>
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
CC: <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED] >
Gesendet am: 29.11.2022 13:27:45
Betreff: Bericht: "KA CDU/CSU Handlungsbedarf für Menschen mit Long-Covid- und Post-Vac-Syndrom"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 29.11.2022

GESCHZ 3.01-2022-57336

Kleine Anfrage der Fraktion der CDU/CSU - Handlungsbedarf für Menschen mit Long-Covid- und Post-Vac-Syndrom (Drucksache 20/4593)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: BMG vom 23/11/22

Berichterstatter/

Zu den uns betreffenden Fragen 19, 20 und 21 der kleinen Anfrage der Fraktion der CDU/CSU - „Handlungsbedarf für Menschen mit Long-Covid- und Post-Vac-Syndrom“ antworten wir wie folgt:

19. Durch welche Experten lässt sich die Bundesregierung in Sachen Post-Vac-Syndrom beraten?

Das BfArM unterstützt durch wissenschaftliche sowie regulatorische Beratung die Entwicklung von Arzneimitteln. Wir möchten diesbezüglich auf die verschiedenen Erlasse (Gesch Z. P12.1.02-2022-38175, GeschZ. BfArM 23.17-2022-46430/GeschZ. PEI N2.00.01.01/0019#0942) verweisen, mit denen das BMG über erfolgte Beratungen informiert wurde, bei denen das BfArM aufgrund seiner Zuständigkeit in Bezug auf klinische Studien zu möglichen Therapieoptionen von PVS (post-VAC syndrome) eingebunden war (siehe weiter Frage 21).

20. Findet in diesem Zusammenhang ein Austausch zwischen der Bundesregierung und dem derzeit national und wohl auch international führenden universitär forschenden Post-Vac-Spezialisten Prof. Dr. Bernhard Schieffer aus Marburg statt? Wenn ja, wie findet dieser Austausch im Einzelnen statt? Wenn nein, warum nicht?

Das BfArM hatte im Rahmen von wissenschaftlichen und regulatorischen Beratungsgesprächen einen Austausch mit Prof. Dr. Schieffer. Wir möchten in diesem Zusammenhang auf den Bericht vom 05.08.2022 (Gesch Z. P12.1.02-2022-38175) verweisen, in dem das BMG über ein erstes orientierendes Austauschgespräch am 04.08.2022 zum Thema „Therapie des Post-Vac-Syndroms/Long-Covid-Syndroms“ zwischen Vertretern des BfArM und des Universitätsklinikums Marburg informiert wurde. Ein Folgegespräch unter Beteiligung des BfArM, des PEI, der AWMF und des BMG fand am 12.10.2022 statt, in dem die geplante Durchführung einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie (in der eine Behandlung mit Sartanen, Statinen und spezieller Ernährung geplant ist) diskutiert wurde.

21. Folgt die Bundesregierung dessen vorläufiger Auffassung, wonach es sich bei Post-Vac und Post-Covid um die gleichen Erkrankungen, beruhend auf dem gleichen Mechanismus, handeln dürfte?

Zu der Einschätzung, inwieweit es sich bei Post-Vac und Post-Covid um die gleichen Erkrankungen, beruhend auf dem gleichen Mechanismus, handeln könnte, möchten wir auf den gemeinsamen Bericht von BfArM und PEI auf den Erlass vom 30.09.2022 (GeschZ. BfArM 23.17-2022-46430, GeschZ. PEI N2.00.01.01/0019#0942) verweisen. In diesem wurde die Position der beiden Bundesoberbehörden dahingehend zusammengefasst, dass die von Herrn Prof. Schieffer vorgestellten Hypothesen zum möglichen Pathomechanismus von PACS (post-acute sequelae of COVID-19) und PVS (post-VAC syndrome) bisher nicht belegt sind. Zudem konnte auf europäischer Ebene bisher kein Signal zu PVS bzw. zu „Preferred Terms“, welche die in Deutschland als PVS bezeichneten Symptome am ehesten abbilden könnten, erfasst werden. Des Weiteren ist PVS derzeit nicht als Nebenwirkung der zugelassenen COVID-19 Impfstoffe gelistet. Aufgrund der Zuständigkeit für die Evaluierung und Bewertung von Nebenwirkungen nach Impfungen verweisen wir des Weiteren auf die Einschätzung des PEI.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 29.11.2022

GESCHZ 3.01-2022-57336

Kleine Anfrage der Fraktion der CDU/CSU - Handlungsbedarf für Menschen mit Long-Covid- und Post-Vac-Syndrom (Drucksache 20/4593)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: BMG vom 23/11/22

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zu den uns betreffenden Fragen 19, 20 und 21 der kleinen Anfrage der Fraktion der CDU/CSU - „Handlungsbedarf für Menschen mit Long-Covid- und Post-Vac-Syndrom“ antworten wir wie folgt:

19. Durch welche Experten lässt sich die Bundesregierung in Sachen Post-Vac-Syndrom beraten?

Das BfArM unterstützt durch wissenschaftliche sowie regulatorische Beratung die Entwicklung von Arzneimitteln. Wir möchten diesbezüglich auf die verschiedenen Erlasse (Gesch Z. P12.1.02-2022-38175, GeschZ. BfArM 23.17-2022-46430/GeschZ. PEI N2.00.01.01/0019#0942) verweisen, mit denen das BMG über erfolgte Beratungen informiert wurde, bei denen das BfArM aufgrund seiner Zuständigkeit in Bezug auf klinische Studien zu möglichen Therapieoptionen von PVS (post-VAC syndrome) eingebunden war (siehe weiter Frage 21).

20. Findet in diesem Zusammenhang ein Austausch zwischen der Bundesregierung und dem derzeit national und wohl auch international führenden universitär forschenden Post-Vac-Spezialisten Prof. Dr. Bernhard Schieffer aus Marburg statt? Wenn ja, wie findet dieser Austausch im Einzelnen statt? Wenn nein, warum nicht?

Das BfArM hatte im Rahmen von wissenschaftlichen und regulatorischen Beratungsgesprächen einen Austausch mit Prof. Dr. Schieffer. Wir möchten in diesem Zusammenhang auf den Bericht vom 05.08.2022 (Gesch Z. P12.1.02-2022-38175) verweisen, in dem das BMG über ein erstes orientierendes Austauschgespräch am 04.08.2022 zum Thema „Therapie des Post-Vac-Syndroms/Long-Covid-Syndroms“ zwischen Vertretern des BfArM und des Universitätsklinikums Marburg informiert wurde. Ein Folgegespräch unter Beteiligung des BfArM, des PEI, der AWMF und des BMG fand am 12.10.2022 statt, in dem die geplante Durchführung einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie (in der eine Behandlung mit Sartanen, Statinen und spezieller Ernährung geplant ist) diskutiert wurde.

21. Folgt die Bundesregierung dessen vorläufiger Auffassung, wonach es sich bei Post-Vac und Post-Covid um die gleichen Erkrankungen, beruhend auf dem gleichen Mechanismus, handeln dürfte?

Zu der Einschätzung, inwieweit es sich bei Post-Vac und Post-Covid um die gleichen Erkrankungen, beruhend auf dem gleichen Mechanismus, handeln könnte, möchten wir auf den gemeinsamen Bericht von BfArM und PEI auf den Erlass vom 30.09.2022 (GeschZ. BfArM 23.17-2022-46430, GeschZ. PEI N2.00.01.01/0019#0942) verweisen. In diesem wurde die Position der beiden Bundesoberbehörden dahingehend zusammengefasst, dass die von Herrn Prof. Schieffer vorgestellten Hypothesen zum möglichen Pathomechanismus von PACS (post-acute sequelae of COVID-19) und PVS (post-VAC syndrome) bisher nicht belegt sind. Zudem konnte auf europäischer Ebene bisher kein Signal zu PVS bzw. zu „Preferred Terms“, welche die in Deutschland als PVS bezeichneten Symptome am ehesten abbilden könnten, erfasst werden. Des Weiteren ist PVS derzeit nicht als Nebenwirkung der zugelassenen COVID-19 Impfstoffe gelistet. Aufgrund der Zuständigkeit für die Evaluierung und Bewertung von Nebenwirkungen nach Impfungen verweisen wir des Weiteren auf die Einschätzung des PEI.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '11@bmg.bund.de'
<11@bmg.bund.de>; 32 <32@bfarm.de>; 33
<33@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; [REDACTED]
CC: [REDACTED] 63
<63@bfarm.de>; 6 BfArM <6@bfarm.de>; 10.3
<10.3@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>
Gesendet am: 25.01.2021 17:19:44
Betreff: Bericht: "Kleine Anfrage BT-Drs. Nr. 19/26016"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 25.01.2021

GESCHZ 10-2021-121852

Kleine Anfrage BT-Drs. Nr. 19/26016

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42 vom 20.01.21

Anlage: - 1-

Berichtersteller/in:

[REDACTED]

Die an das BfArM gerichteten Fragen der Kleinen Anfrage, BT-Drs. Nr. 19/26016, der Abgeordneten Paul Viktor Podolay, Detlev Spangenberg, Dr. Robby Schlund, Uwe Witt, Jörg Schneider, Jürgen Braun, Ulrich Oehme, Dr. Heiko Wildberg, Dr. Christian Wirth, Prof. Dr. Axel Gehrke und der Fraktion der AfD beantworten wir wie folgt:

Zu Frage 1. Welche therapeutischen Ansätze zur Behandlung von COVID-19 werden nach Kenntnis der Bundesregierung aktuell in Deutschland erforscht (bitte aufschlüsseln nach Institution, Therapeutikum, Beginn der Forschung, aktuellem Status der Forschung, Forschungsdesign, Stichprobengröße und Methode der Fallzahlplanung)?

Alle im Kontext von COVID-19 genehmigten klinischen Arzneimittelprüfungen sind in der Tabelle in der Anlage aufgeführt (vgl. Antwort auf Frage 4). Innerhalb des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) werden verschiedene Therapeutika zur Behandlung von COVID-19 (<https://www.dzif.de/de/das-dzif-fokussiert-seine-forschung-auf-sars-cov-2>) entwickelt. Die

Projekte werden in wissenschaftlichen und regulatorischen Fragestellungen von BfArM und PEI unterstützt. Folgende therapeutische Ansätze sind dem BfArM aus Beratungsverfahren oder Anfragen bekannt:

Wirkstoff/Therapeutikum	Wirkmechanismus
Alteplase	Plasminogen-Aktivator
AON-D21	Complement C5a-Inhibitor
ATR-002	MEK-Inhibitor
Benfo-Oxythiamine	TKTL1-Inhibitor
Camostat and Niclosamid	Attachment Inhibitor, antiparasitär/immunmodulatorisch wirksam
D,L-Lysinacetylsalicylat	Inhalatives LASAG
E64D (Aloxistan)	Cysteine Protease-Inhibitor
EIS-10700	Helicase-Inhibitor
Emapticap	MCP-1/CCL2-Antagonist
Jod	Topisches antivirales Desinfektionsmittel
KB109	Microbiom-Ansatz
PTC-299	DHODH-Inhibitor
Ribavirin, Heparin, Darunavir, Ritonavir, Hydroxychloroquin	Antikoagulans, antiviral, antiparasitär/immunomodulatorisch wirksam
SNG001	Inhalatives Interferon beta
Tamol	Virale Proteasehemmung
Ivermectin	Antiparasitärer Wirkstoff
Dexamethason	Corticosteroid
Cystus Pandalis®	Pflanzliches Produkt
GeloMyrtol® forte	Pflanzliches Produkt
Cannabidiol	Cannabis-Alkaloid
Photolase® System	Medizinprodukt / UV Licht

Zu Frage 4. Werden nach Kenntnis der Bundesregierung aktuell klinische Studien zur Neuentwicklung von Therapeutika zur Behandlung von COVID-19 in Deutschland durchgeführt und wenn ja, welche (bitte aufschlüsseln nach Institution, Therapeutikum, Phase der Studie, Studiendesign, Stichprobengröße und Methode der Fallzahlplanung)?

Alle im Kontext von COVID-19 genehmigten klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln sind in der Tabelle in der Anlage mit Angabe der erfragten Informationen aufgeführt, sofern diese Informationen dem BfArM bekannt sind. Alle Informationen wurden den Prüfplänen und

den Antragsformularen der Antragsteller übernommen. Die tatsächlichen Rekrutierungszahlen können von den geplanten Fallzahlen erheblich abweichen.

Zu Frage 5. Unterstützt die Bundesregierung aktuell die Erforschung von Ivermectin als mögliches COVID-19-Therapeutikum? Wenn ja, in welcher Form und wenn nein, warum nicht?

Dem BfArM sind keine klinischen Prüfungen mit Ivermectin in der Indikation „COVID-19“ zur Genehmigung vorgelegt worden. Es wurde eine schriftliche wissenschaftliche Beratung durch das BfArM zu Ivermectin in der Indikation „COVID-19“ durchgeführt. Dieses betraf ausschließlich regulatorische Fragestellungen bzgl. der Voraussetzungen für eine mögliche Erweiterung einer bestehenden Zulassung eines Ivermectin-haltigen Arzneimittels.

Zu Frage 9. Prüft die Expertengruppe des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) aktuell andere Wirkstoffe als den in Frage 8 genannten für einen möglichen Off-Label-Use zur Behandlung von COVID-19? Wenn ja, um welche Wirkstoffe handelt es sich und wenn nein, warum nicht?

Die Expertengruppen „Off-Label Use“ beim BfArM haben bisher keine Bewertungen zur Anwendung zugelassener Arzneimittel gemäß § 35c SGB V vorgenommen, da sie dazu bisher nicht beauftragt wurden. Die Erteilung von Bewertungsaufträgen erfolgt durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).

Zu Frage 11. Wurden und werden mit Kenntnis der Bundesregierung aktuell präklinische Tests oder klinische Studien mit dem Wirkstoff Ivermectin zur Behandlung von COVID-19 in Deutschland durchgeführt und liegen hier bereits Ergebnisse vor (bitte aufschlüsseln nach Institution, Beginn der Forschung, aktuellem Status der Forschung, Forschungsdesign, Stichprobengröße und Methode der Fallzahlplanung)?

Wie in der Antwort zu Frage 5 dargelegt, sind dem BfArM keine Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung mit Ivermectin im Kontext von COVID-19 vorgelegt worden. Auch liegen dem BfArM keine Informationen zu aktuellen präklinischen Studien aus eigenen Informationen vor. In oben genanntem Beratungsgespräch wurde von einer laufenden klinischen Studie zu Ivermectin in Bulgarien berichtet, welche als mögliche Grundlage für die Erweiterung des Anwendungsgebietes von Ivermectin dienen sollte (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002091-12/BG>). Diese Studie ist mittlerweile abgeschlossen und der primäre Endpunkt der Studie (virologische Clearance im oberen Respirationstrakt nach 7 Tagen) wurde verfehlt. Weltweit laufen aktuell verschiedene klinische Studien mit Ivermectin in den Indikationen Prophylaxe und Therapie gegen COVID-19, die sich hinsichtlich der Dosierung von Ivermectin und der Länge der Anwendung unterscheiden. Die wissenschaftliche Diskussion zur

möglichen Anwendung von Ivermectin bei COVID-19 ist dem BfArM bekannt; allerdings sieht das BfArM die Anwendung von Ivermectin auf der Basis der vorliegenden Daten zum aktuellen Zeitpunkt als nicht hinreichend belegt an. Dem BfArM liegen auch keine Informationen darüber vor, dass in deutschen Kliniken Ivermectin bei COVID-19 aktuell zum Einsatz kommt.

Zu Frage 13. Welche weiteren Therapeutika zur Behandlung von COVID-19 befinden sich nach Kenntnis der Bundesregierung aktuell im Zulassungsverfahren der Europäischen Kommission?

Derzeit befindet sich nur ein Arzneimittel (Dexamethasone Taw von Taw Pharmaceuticals) in einem EU-Zulassungsverfahren im Kontext von Covid-19.

Zu Frage 14. Welche klinischen Studien zum Repurposing von bereits bekannten Medikamenten zur Behandlung von COVID-19 werden nach Kenntnis der Bundesregierung aktuell in Deutschland durchgeführt (bitte aufschlüsseln nach Institution, Therapeutikum, Phase der Studie, Studiendesign, Stichprobengröße und Methode der Fallzahlplanung).

Wir verweisen an dieser Stelle auf die Tabelle, die zur Beantwortung der Frage 4 beigelegt ist. Alle bereits zugelassenen Arzneimittel sind in der entsprechenden Spalte „Zulassungsstatus“ als solche ausgewiesen

Zu Frage 16. Welche deutschen Kliniken und Universitäten haben nach Kenntnis der Bundesregierung bisher in welcher Form zur internationalen Studie "Solidarity" der WHO (vgl. Vorbemerkung) beigetragen und welche hemmenden Faktoren tragen hier nach Kenntnis der Bundesregierung zu der geringen Teilnehmeranzahl bei?

Bisher sind in Deutschland keine Patientinnen und Patienten in die genannte klinische Prüfung eingeschlossen worden. Als Prüfzentrum sind dem BfArM der Klinikverbund Bremen, das Universitätsklinikum Marburg und Gießen und die TU München benannt worden. Als „hemmende“ Faktoren für eine Rekrutierung wurde die temporäre begrenzte Verfügbarkeit von Remdesivir seitens des Leiters der Klinischen Prüfung (LKP) genannt. Die Studie wurde am 21.01.2021 in Deutschland durch den Sponsor unterbrochen.

Frage 17 Ist es nach Kenntnis der Bundesregierung zutreffend, dass, wie durch eine Tagesschau-Anfrage bei der WHO bekannt wurde (<https://www.tagesschau.de/investigativ/ndr-wdr/coronastudien-101.html>), keine deutsche Klinik je einen Patienten für die WHO-Solidarity-Studie zur Verfügung gestellt hat?

Wie in der Antwort zu Frage 16 dargelegt, wurden bisher keine Patientinnen und Patienten in diese Studie in Deutschland eingeschlossen.

Zu Frage 18. Auf Basis welcher Datengrundlage kommt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Conclusio, dass Remdesivir weiterhin zur COVID-19-Behandlung in Deutschland, entgegen der WHO-Empfehlung (siehe Frage 14), verwendet werden soll, insbesondere unter dem Aspekt der möglichen Schädlichkeit von Remdesivir und dem Patientenschutz (z.B. Nierenschäden; <https://www.br.de/nachrichten/deutschland-welt/arzneibehoerde-untersucht-moegliche-nierenschaeden-durch-remdesivir,SCMdi3L>; <https://www.euractiv.de/section/gesundheit-und-verbraucherschutz/news/covid-19-deutschland-ignoriert-who-empfehlung-zu-remdesivir/>)?

Die Empfehlung für die Behandlung von COVID-19 mit Remdesivir beruht auf den Ergebnissen der NIAID-ACTT-1-Studie, einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit 1.063 hospitalisierten Patienten, die eine Verbesserung der Genesungszeit und eine Verkürzung der Verweildauer der Patienten im Krankenhaus bzw. in der Behandlung zeigte und die im Rahmen des EU-Zulassungsverfahrens bewertet wurde. Remdesivir war in der Studie gut verträglich und führte zu einer ähnlichen Rate an unerwünschten Ereignissen wie Placebo. Das Datenpaket wurde auf der Website der EMA für klinische Daten veröffentlicht (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>).

Zum Zeitpunkt der bedingten Zulassung forderte die EMA das Unternehmen auf, zusätzliche Daten einschließlich Daten zur Sterblichkeit einzureichen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Remdesivir bei künstlich beatmeten Patienten zu bestätigen. Die Daten zur Sterblichkeit an Tag 28 aus der NIAID-Studie wurden im Dezember 2020 im Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bei der EMA geprüft und führten zu einer Einschränkung der Indikation. Basierend auf den bisher verfügbaren Daten wurde der Nutzen der Anwendung von Remdesivir in der eingeschränkten Population größer als seine Risiken eingeschätzt. Das BfArM schließt sich dieser Einschätzung an. (https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/veklury-h-c-5622-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der EMA wertet derzeit ein Signal für Nierentoxizität aus, ein Zustand, der bei Patienten mit COVID-19 auch andere Ursachen haben kann. Zum jetzigen Zeitpunkt ist noch nicht geklärt, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Remdesivir und den Berichten über akute Nierenschäden besteht. (<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-september-1-october-2020>).

Die WHO-Empfehlung zur Nichtverwendung von Remdesivir in der Behandlung von COVID-19 Patienten ist eine bedingte (nicht abschließende) Empfehlung und basiert auf einer systematischen Überprüfung und Netzwerk-Metaanalyse von vier randomisierten Studien mit

7.333 Personen, die wegen COVID-19 hospitalisiert wurden. Die Meta-Analyse schloss die NIAID-ACTT-1-Studie sowie die SOLIDARITY-Studie ein.

Laut WHO ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Meta-Analyse gering und die Evidenz beweist nicht, dass Remdesivir keinen Nutzen hat. Außerdem gab es keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Patienten, die Remdesivir erhalten. Bei der Formulierung ihrer Empfehlungen berücksichtigte die WHO auch die Auswirkungen auf die Gesundheitsressourcen angesichts der Kosten von Remdesivir und der Notwendigkeit, es intravenös zu verabreichen (<https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>).

Die EMA hat die vollständigen Daten der SOLIDARITY Studie von der WHO und dem Zulassungsinhaber angefordert. Sobald die Daten vorliegen, wird die EMA diese zusammen mit anderen relevanten Daten bewerten, um festzustellen, ob weitere Änderungen an der Zulassung von Veklury (Remdesivir) in der EU erforderlich sind (<https://www.ema.europa.eu/en/news/update-remdesivir-ema-will-evaluate-new-data-solidarity-trial>).



Prof. Dr. Karl Broich

Lfd. Nr.	EudraCT-Nr.	Prüfpräparat(e)	Studientitel	Name des Sponsors	Antragsteller oder Leiter d. klinischen Prüfung	Zulassungsstatus	Wissenschaftlicher Erkenntnisstand (Studie) zu Therapieoptionen	Geplante Anzahl Patienten in DE	Geplante Anzahl Patienten EU	Geplante Anzahl Patienten Global	Letzter Stand/Status
1	2020-000841-15	Remdesivir	A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Severe COVID-19 (SIMPLE Trial 1)	Gilead	Gilead	Nicht zugelassen	Phase 3	400	2750	6000	beendet 27.7.2020
2	2020-000842-32	Remdesivir	(A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment) SIMPLE Trial 2	Gilead	Gilead	Nicht zugelassen	Phase 3	200	700	1600	beendet 27.7.2020
3	2020-001052-18	Remdesivir	A Multicenter, Adaptive, Randomised Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults - Version for European Union/United Kingdom Sites (NIAID Trial / INSIGHT Trial)	Univ. Minnesota & NIAID/NIH	Prof. Fätkenheuer	Nicht zugelassen	doppelblind, randomisiert, multizentrisch Phase 3	100	300	800	
4	2020-001549-38	Remdesivir LPV/RTV Ifn-beta Chloroquin/Hydroxychloroquin (der Hydroxychloroquin Arm wurde gestrichen)	An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care - WHO-SOLIDARITY-GERMANY (WHO SOLIDARITY-GERMANY)	Gesundheit Nord gGmbH	Prof. Welte,	Remdesivir: zugelassen	offen, randomisiert, multizentrisch Phase 3	400	n.a. da deutschland-spezifisches Protokoll	n.a. da deutschland-spezifisches Protokoll	
5	2020-001270-29	Hydroxychloroquin	An adaptive Phase 2/3, randomized, open-label study assessing efficacy and safety of hydroxychloroquine for hospitalized patients with moderate to severe COVID-19	Sanofi-Aventis, FR	PD'in Dr. Lehmann	zugelassen in anderer Indikation	Phase 2/3	80	350	n.a.	beendet am 25.06.2020
6	2020-001224-33	Hydroxychloroquin	Randomized controlled trial of hydroxychloroquine versus placebo for the treatment of adult patients with acute coronavirus disease 2019 – COVID-19 (COV-HCQ)	Uni Tübingen	Prof. Krennsner	zugelassen, aber für andere Indikationen	doppelblind, randomisiert, multizentrisch Phase 2	220	n/a	n/a	
7	2020-001512-26	Hydroxychloroquin	Hydroxychloroquine for the treatment of mild COVID-19 disease (COMIHY)	Uni Tübingen	Prof. Krennsner	zugelassen, aber für andere Indikationen	doppelblind, randomisiert, multizentrisch Phase 2	2700	n/a	n/a	29.10.2020: Studienabbruch
8	2020-001482-37	Hydroxychloroquin	Randomized controlled trial of hydroxychloroquine versus placebo in early ambulatory diagnosis and treatment of elderly COVID-19 Patients (COVID65+)	Uni Tübingen	Prof. Bitzer	zugelassen, aber für andere Indikationen	Phase3	120	n/a	n/a	07.01.2021 Studienabbruch
9	2019-001078-27	Inhalatives PEG-Adrenomedullin	Safety and efficacy of inhaled pegylated adrenomedullin (PEG-ADM) in patients suffering from Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter Phase 2a/b clinical trial (SEAL Trial*)	Bayer AG, DE	Prof. Karagiannidis	n/a	Phase 2	15	280	466	
10	2020-001172-15	Rekomb. humanes ACE2 (rhACE2)	Recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 (rhACE2) as a treatment for patients with COVID-19 (APN01-01-COVID-19)	Apeiron, AT	Dr. Schmiedel	n/a	Phase 2	50	200	n/a	26.12.2020: reguläres Studienende
11	2020-001206-35	Umstellung ACEI/ARB o. Beibehaltung	Stopping ACE-inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID-19)	Uni Innsbruck, AT	Prof. Massberg	zugelassen	Phase4	399	798	n/a	
12	2015-002340-14	Hydrocortison, Heparin, Dalteparin, Ascorbinsäure, Simvastatin, Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel	Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform trial for Community-Acquired Pneumonia (REMAP-CAP)/Covid-19	Uni Utrecht, NL	Prof. Pletz	zugelassen, aber für andere Indikationen	Phase4	600	4000	n/a	
13	2020-001493-29	Cenicriviroc	Charité trial of Cenicriviroc (CVC) treatment for COVID-19 patients (CVC-for-COVID-19)	Charite	Prof. Tacke	n/a	Phase 2	200	n/a	n/a	
14	2020-001662-11	Ruxolitinib	Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the efficacy and safety of ruxolitinib in patients with COVID-19 associated cytokine storm (CINC42412301)	Novartis Pharma AG	Prof. Rabe	zugelassen, aber für andere Indikationen	Phase 3	50	296	402	beendet: DE: 20.10.2020 global: 27.10.2020
15	2020-001431-27	Valsartan, ACE-Hemmer	Dreiarmige randomisierte, teil-verblindete Studie zur Behandlung von Sars-Cov2 Infektionen (Covid 19) mit Valsartan oder Placebo (CovidVal01)	Klinikum St. Georg gGmbH	Prof. Beige	in DE zugel. Valsartane und ACE-Hemmer mit dem ATC-Code: C09A	Phase 2	300	n/a	n/a	

16	2020-001481-11	Ruxolitinib	Front line treatment with Ruxolitinib in stage II/III Covid-19 patients with defined Hyperinflammation (RuXoFlam)	Friedrich-Schiller-Universität Jena	Prof. Hochhaus	zugelassen, aber für andere Indikationen	Phase 2	200	n/a	n/a	
17	2020-001732-10	Ruxolitinib	Ruxolitinib for treatment of Covid-19 induced lung injury ARDS (RuXoCoil) A single-arm, open-label, proof of concept study (RuXoCoil Trial)	Philipps-Universität Marburg	Prof. Neubauer	zugelassen, aber für andere Indikationen	Phase 2	15	n/a	n/a	
18	2020-001411-25	Selinexor (KPT-330)	A Phase 2 Randomized Single-Blind Study to Evaluate the Activity and Safety of Low Dose Oral Selinexor (KPT-330) in Patients with Severe COVID-19 Infection	Karyopharm Therapeutics Inc.	Dr. Köhler	n/a	Phase 2	30	130	230	09.07.2020: Studie wurde beendet
19	2020-001470-30	Hydroxychloroquin	Impact of pantoprazole on absorption and disposition of hydroxychloroquine, a drug used in Corona Virus Disease-19 (PPI-HCQ)	Universität Heidelberg	Prof. Haefeli	zugelassen, aber für andere Indikationen	Phase 1	24 (max. 36)	n/a	n/a	24.11.2020: reguläres Studienende
20	2020-001870-32	DFV890	Phase 2, randomized, controlled, open label multi-center study to assess efficacy and safety of DFV890 for the treatment of SARS-CoV-2 infected patients with COVID-19 pneumonia and impaired respiratory function	Novartis Pharma AG	Prof. Dr. Welte	n/a	Phase 2	45	120	n/a	
21	2020-001264-28	IMU-838 / Vidofludimus	A Prospective, Multi-Center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of IMU-838 as Addition to Investigator's Choice of Standard of Care Therapy, in Patients with Coronavirus Disease 19 (Covid-19) (CALVID-1)	Immunis AG	Prof. Dr. Welte	n/a	Phase 2 / Phase 3	80	140	200	
22	2020-001673-75	ABX464	A phase 2/3, randomized, double blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and the safety of ABX464 in treating inflammation and preventing COVID-19 associated acute respiratory failure in patients aged ≥ 65 and patients aged ≥18 with at least one additional risk factor who are infected with SARS-CoV-2. (the MiR-AGE study).	ABIVAX	Dr. Christoph Boesecke	n/a	Phase 2	200	1034	n.a.	
23	2020-001644-25	Acalabrutinib	A Phase 2, Open-Label, Randomized Study of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib with Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized with COVID-19	Acerta Pharma B.V.	Prof. Clemens Wendtner	n/a	Phase 2	25	130	140?	
24	2020-002233-15	Camostat, Niclosamide	A randomized, single blind, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the safety and preliminary efficacy of Niclosamide and Camostat alone and in combination to treat Covid-19 ("NICCAM")	Charité Research Organisation GmbH	Prof. Martin Witzentrath	n/a	Phase 2	72	n/a	n/a	
25	2020-001608-40	Favipiravir	A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of Favipiravir in the Treatment of Adult Patients with COVID-19-Moderate Type	Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co. Ltd.	Prof. Sven Gläser	n/a	Phase 3	20	256	n/a	
26	2020-001654-21	GM-CSF Molgramostim	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) Inhalation to prevent ARDS in COVID-19 pneumonia	Justus-Liebig-University Gießen	Prof. Dr. Susanne Herold, Uniklinik Gießen	n/a	Phase 3	238	n/a	n/a	
27	2020-002282-33	Rivaroxaban	Effect of anticoagulation therapy on clinical outcomes in COVID-19 (COVID-PREVENT)	Charité - Universitätsmedizin Berlin	Prof. Ulf Landmesser, Charité, Berlin	zugelassen aber in anderer Indikation	Phase 2	400	n/a	n/a	
28	2020-001517-21	Baricitinib	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Phase 3 Study of Baricitinib in Patients with COVID-19 Infection	Eli Lilly and Company	Prof. Dr. Stefan Schreiber, Kiel	zugelassen, aber in anderer Indikation	Phase 3	24	104	423	
29	2019-004625-24	Rekombinante humane alkalische Phosphatase	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Arm Parallel Group, Multi-Center Phase 3 Pivotal Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Recombinant Human Alkaline Phosphatase for Treatment of Patients with Sepsis-Associated Acute Kidney Injury	AM-Pharma B.V.	PD Dr. med. Melanie Meersch, Münster	nein	Phase 3	180	1330	1600	

30	2020-002504-39	Edoxaban, Heparin	Hamburg Edoxaban foR anticoagulation in COvid-19 study	University Medical Center Hamburg-Eppendorf	Prof. Dr. med. Stefan Kluge, Hamburg	zugelassen, aber in anderer Indikation	Phase 3	172	n/a	n/a	
31	2020-001550-22	AMY-101	A Phase 2 Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of Complement 3 Inhibitor, AMY-101, in patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to Covid-19.	Amyndas Pharmaceuticals S.A.	Prof. Dr. Markus Huber-Lang, Ulm	Nicht zugelassen	Phase 2	100	n/a	n/a	
32	2020-003510-12	Remdesivir	A Phase 3 Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir (GS-5734™) Treatment of COVID-19 in an Outpatient Setting	Gilead Sciences, Inc.	Dr. Björn-Erik Ole Jensen, Düsseldorf	zugelassen, aber in anderer Indikation	Phase 3	60	270	1230	beendet
33	2020-003368-24	MK-4482	A Phase 2/3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of MK-4482 in Non-Hospitalized Adults with COVID-19	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	PD Dr. med. Timo Wolf, Frankfurt am Main	Nicht zugelassen	Phase 2/3	10	305	1450	n.a.
34	2020-003779-17	Gelomyrtol forte	A clinical trial to assess the efficacy and safety of PB432 in COVID-19 positive inpatients with acute respiratory insufficiency (ARI-COVARI)	G.Pohl-Boskamp GmbH & Co KG	Prof. Dr. M. Dreher	zugelassen in anderer Indikation	Phase 2	150	na	n.a.	
35	2020-002913-16	Alteplase	A phase IIB/III operationally seamless, open-label, randomised, sequential, parallel-group adaptive study to evaluate the efficacy and safety of daily intravenous alteplase treatment given up to 5 days on top of SOC compared with SOC alone, in patients with ARDS triggered by COVID-19	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG	Prof. J. Motsch, Heidelberg	zugelassen in anderer Indikation, anderer Herstellungsprozeß	Phase 2b/3			Part 1: 60 Part 2: 210	
36	2020-004206-59	ATR-002	RESPIRE - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of ATR-002 in Adult Hospitalized Patients with COVID-19	Atriva Therapeutics GmbH	Prof. Dr. Martin Witzernath, Berlin	Nicht zugelassen	Phase 2	32	160	220	



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 25.01.2021

GESCHZ 10-2021-121852

Kleine Anfrage BT-Drs. Nr. 19/26016

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42 vom 20.01.21

Anlage: - 1-

Berichterstatter/in:

[REDACTED]

Die an das BfArM gerichteten Fragen der Kleinen Anfrage, BT-Drs. Nr. 19/26016, der Abgeordneten Paul Viktor Podolay, Detlev Spangenberg, Dr. Robby Schlund, Uwe Witt, Jörg Schneider, Jürgen Braun, Ulrich Oehme, Dr. Heiko Wildberg, Dr. Christian Wirth, Prof. Dr. Axel Gehrke und der Fraktion der AfD beantworten wir wie folgt:

Zu Frage 1. Welche therapeutischen Ansätze zur Behandlung von COVID-19 werden nach Kenntnis der Bundesregierung aktuell in Deutschland erforscht (bitte aufschlüsseln nach Institution, Therapeutikum, Beginn der Forschung, aktuellem Status der Forschung, Forschungsdesign, Stichprobengröße und Methode der Fallzahlplanung)?

Alle im Kontext von COVID-19 genehmigten klinischen Arzneimittelprüfungen sind in der Tabelle in der Anlage aufgeführt (vgl. Antwort auf Frage 4). Innerhalb des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) werden verschiedene Therapeutika zur Behandlung von COVID-19 (<https://www.dzif.de/de/das-dzif-fokussiert-seine-forschung-auf-sars-cov-2>) entwickelt. Die

Projekte werden in wissenschaftlichen und regulatorischen Fragestellungen von BfArM und PEI unterstützt. Folgende therapeutische Ansätze sind dem BfArM aus Beratungsverfahren oder Anfragen bekannt:

Wirkstoff/Therapeutikum	Wirkmechanismus
Alteplase	Plasminogen-Aktivator
AON-D21	Complement C5a-Inhibitor
ATR-002	MEK-Inhibitor
Benfo-Oxythiamine	TKTL1-Inhibitor
Camostat and Niclosamid	Attachment Inhibitor, antiparasitär/immunmodulatorisch wirksam
D,L-Lysinacetylsalicylat	Inhalatives LASAG
E64D (Aloxistan)	Cysteine Protease-Inhibitor
EIS-10700	Helicase-Inhibitor
Emapticap	MCP-1/CCL2-Antagonist
Jod	Topisches antivirales Desinfektionsmittel
KB109	Microbiom-Ansatz
PTC-299	DHODH-Inhibitor
Ribavirin, Heparin, Darunavir, Ritonavir, Hydroxychloroquin	Antikoagulans, antiviral, antiparasitär/immunomodulatorisch wirksam
SNG001	Inhalatives Interferon beta
Tamol	Virale Proteasehemmung
Ivermectin	Antiparasitärer Wirkstoff
Dexamethason	Corticosteroid
Cystus Pandalis®	Pflanzliches Produkt
GeloMyrtol® forte	Pflanzliches Produkt
Cannabidiol	Cannabis-Alkaloid
Photolase® System	Medizinprodukt / UV Licht

Zu Frage 4. Werden nach Kenntnis der Bundesregierung aktuell klinische Studien zur Neuentwicklung von Therapeutika zur Behandlung von COVID-19 in Deutschland durchgeführt und wenn ja, welche (bitte aufschlüsseln nach Institution, Therapeutikum, Phase der Studie, Studiendesign, Stichprobengröße und Methode der Fallzahlplanung)?

Alle im Kontext von COVID-19 genehmigten klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln sind in der Tabelle in der Anlage mit Angabe der erfragten Informationen aufgeführt, sofern diese Informationen dem BfArM bekannt sind. Alle Informationen wurden den Prüfplänen und

den Antragsformularen der Antragsteller übernommen. Die tatsächlichen Rekrutierungszahlen können von den geplanten Fallzahlen erheblich abweichen.

Zu Frage 5. Unterstützt die Bundesregierung aktuell die Erforschung von Ivermectin als mögliches COVID-19-Therapeutikum? Wenn ja, in welcher Form und wenn nein, warum nicht?

Dem BfArM sind keine klinischen Prüfungen mit Ivermectin in der Indikation „COVID-19“ zur Genehmigung vorgelegt worden. Es wurde eine schriftliche wissenschaftliche Beratung durch das BfArM zu Ivermectin in der Indikation „COVID-19“ durchgeführt. Dieses betraf ausschließlich regulatorische Fragestellungen bzgl. der Voraussetzungen für eine mögliche Erweiterung einer bestehenden Zulassung eines Ivermectin-haltigen Arzneimittels.

Zu Frage 9. Prüft die Expertengruppe des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) aktuell andere Wirkstoffe als den in Frage 8 genannten für einen möglichen Off-Label-Use zur Behandlung von COVID-19? Wenn ja, um welche Wirkstoffe handelt es sich und wenn nein, warum nicht?

Die Expertengruppen „Off-Label Use“ beim BfArM haben bisher keine Bewertungen zur Anwendung zugelassener Arzneimittel gemäß § 35c SGB V vorgenommen, da sie dazu bisher nicht beauftragt wurden. Die Erteilung von Bewertungsaufträgen erfolgt durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).

Zu Frage 11. Wurden und werden mit Kenntnis der Bundesregierung aktuell präklinische Tests oder klinische Studien mit dem Wirkstoff Ivermectin zur Behandlung von COVID-19 in Deutschland durchgeführt und liegen hier bereits Ergebnisse vor (bitte aufschlüsseln nach Institution, Beginn der Forschung, aktuellem Status der Forschung, Forschungsdesign, Stichprobengröße und Methode der Fallzahlplanung)?

Wie in der Antwort zu Frage 5 dargelegt, sind dem BfArM keine Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung mit Ivermectin im Kontext von COVID-19 vorgelegt worden. Auch liegen dem BfArM keine Informationen zu aktuellen präklinischen Studien aus eigenen Informationen vor. In oben genanntem Beratungsgespräch wurde von einer laufenden klinischen Studie zu Ivermectin in Bulgarien berichtet, welche als mögliche Grundlage für die Erweiterung des Anwendungsgebietes von Ivermectin dienen sollte (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002091-12/BG>). Diese Studie ist mittlerweile abgeschlossen und der primäre Endpunkt der Studie (virologische Clearance im oberen Respirationstrakt nach 7 Tagen) wurde verfehlt. Weltweit laufen aktuell verschiedene klinische Studien mit Ivermectin in den Indikationen Prophylaxe und Therapie gegen COVID-19, die sich hinsichtlich der Dosierung von Ivermectin und der Länge der Anwendung unterscheiden. Die wissenschaftliche Diskussion zur

möglichen Anwendung von Ivermectin bei COVID-19 ist dem BfArM bekannt; allerdings sieht das BfArM die Anwendung von Ivermectin auf der Basis der vorliegenden Daten zum aktuellen Zeitpunkt als nicht hinreichend belegt an. Dem BfArM liegen auch keine Informationen darüber vor, dass in deutschen Kliniken Ivermectin bei COVID-19 aktuell zum Einsatz kommt.

Zu Frage 13. Welche weiteren Therapeutika zur Behandlung von COVID-19 befinden sich nach Kenntnis der Bundesregierung aktuell im Zulassungsverfahren der Europäischen Kommission?

Derzeit befindet sich nur ein Arzneimittel (Dexamethasone Taw von Taw Pharmaceuticals) in einem EU-Zulassungsverfahren im Kontext von Covid-19.

Zu Frage 14. Welche klinischen Studien zum Repurposing von bereits bekannten Medikamenten zur Behandlung von COVID-19 werden nach Kenntnis der Bundesregierung aktuell in Deutschland durchgeführt (bitte aufschlüsseln nach Institution, Therapeutikum, Phase der Studie, Studiendesign, Stichprobengröße und Methode der Fallzahlplanung).

Wir verweisen an dieser Stelle auf die Tabelle, die zur Beantwortung der Frage 4 beigelegt ist. Alle bereits zugelassenen Arzneimittel sind in der entsprechenden Spalte „Zulassungsstatus“ als solche ausgewiesen

Zu Frage 16. Welche deutschen Kliniken und Universitäten haben nach Kenntnis der Bundesregierung bisher in welcher Form zur internationalen Studie "Solidarity" der WHO (vgl. Vorbemerkung) beigetragen und welche hemmenden Faktoren tragen hier nach Kenntnis der Bundesregierung zu der geringen Teilnehmeranzahl bei?

Bisher sind in Deutschland keine Patientinnen und Patienten in die genannte klinische Prüfung eingeschlossen worden. Als Prüfzentrum sind dem BfArM der Klinikverbund Bremen, das Universitätsklinikum Marburg und Gießen und die TU München benannt worden. Als „hemmende“ Faktoren für eine Rekrutierung wurde die temporäre begrenzte Verfügbarkeit von Remdesivir seitens des Leiters der Klinischen Prüfung (LKP) genannt. Die Studie wurde am 21.01.2021 in Deutschland durch den Sponsor unterbrochen.

Frage 17 Ist es nach Kenntnis der Bundesregierung zutreffend, dass, wie durch eine Tagesschau-Anfrage bei der WHO bekannt wurde (<https://www.tagesschau.de/investigativ/ndr-wdr/coronastudien-101.html>), keine deutsche Klinik je einen Patienten für die WHO-Solidarity-Studie zur Verfügung gestellt hat?

Wie in der Antwort zu Frage 16 dargelegt, wurden bisher keine Patientinnen und Patienten in diese Studie in Deutschland eingeschlossen.

Zu Frage 18. Auf Basis welcher Datengrundlage kommt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Conclusio, dass Remdesivir weiterhin zur COVID-19-Behandlung in Deutschland, entgegen der WHO-Empfehlung (siehe Frage 14), verwendet werden soll, insbesondere unter dem Aspekt der möglichen Schädlichkeit von Remdesivir und dem Patientenschutz (z.B. Nierenschäden; <https://www.br.de/nachrichten/deutschland-welt/arzneibehoerde-untersucht-moegliche-nierenschaeden-durch-remdesivir,SCMdi3L>; <https://www.euractiv.de/section/gesundheit-und-verbraucherschutz/news/covid-19-deutschland-ignoriert-who-empfehlung-zu-remdesivir/>)?

Die Empfehlung für die Behandlung von COVID-19 mit Remdesivir beruht auf den Ergebnissen der NIAID-ACTT-1-Studie, einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit 1.063 hospitalisierten Patienten, die eine Verbesserung der Genesungszeit und eine Verkürzung der Verweildauer der Patienten im Krankenhaus bzw. in der Behandlung zeigte und die im Rahmen des EU-Zulassungsverfahrens bewertet wurde. Remdesivir war in der Studie gut verträglich und führte zu einer ähnlichen Rate an unerwünschten Ereignissen wie Placebo. Das Datenpaket wurde auf der Website der EMA für klinische Daten veröffentlicht (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>).

Zum Zeitpunkt der bedingten Zulassung forderte die EMA das Unternehmen auf, zusätzliche Daten einschließlich Daten zur Sterblichkeit einzureichen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Remdesivir bei künstlich beatmeten Patienten zu bestätigen. Die Daten zur Sterblichkeit an Tag 28 aus der NIAID-Studie wurden im Dezember 2020 im Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bei der EMA geprüft und führten zu einer Einschränkung der Indikation. Basierend auf den bisher verfügbaren Daten wurde der Nutzen der Anwendung von Remdesivir in der eingeschränkten Population größer als seine Risiken eingeschätzt. Das BfArM schließt sich dieser Einschätzung an. (https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/veklury-h-c-5622-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) bei der EMA wertet derzeit ein Signal für Nierentoxizität aus, ein Zustand, der bei Patienten mit COVID-19 auch andere Ursachen haben kann. Zum jetzigen Zeitpunkt ist noch nicht geklärt, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Remdesivir und den Berichten über akute Nierenschäden besteht. (<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-september-1-october-2020>).

Die WHO-Empfehlung zur Nichtverwendung von Remdesivir in der Behandlung von COVID-19 Patienten ist eine bedingte (nicht abschließende) Empfehlung und basiert auf einer systematischen Überprüfung und Netzwerk-Metaanalyse von vier randomisierten Studien mit

7.333 Personen, die wegen COVID-19 hospitalisiert wurden. Die Meta-Analyse schloss die NIAID-ACTT-1-Studie sowie die SOLIDARITY-Studie ein.

Laut WHO ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Meta-Analyse gering und die Evidenz beweist nicht, dass Remdesivir keinen Nutzen hat. Außerdem gab es keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Patienten, die Remdesivir erhalten. Bei der Formulierung ihrer Empfehlungen berücksichtigte die WHO auch die Auswirkungen auf die Gesundheitsressourcen angesichts der Kosten von Remdesivir und der Notwendigkeit, es intravenös zu verabreichen (<https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>).

Die EMA hat die vollständigen Daten der SOLIDARITY Studie von der WHO und dem Zulassungsinhaber angefordert. Sobald die Daten vorliegen, wird die EMA diese zusammen mit anderen relevanten Daten bewerten, um festzustellen, ob weitere Änderungen an der Zulassung von Veklury (Remdesivir) in der EU erforderlich sind (<https://www.ema.europa.eu/en/news/update-remdesivir-ema-will-evaluate-new-data-solidarity-trial>).

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
<11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 64 <64@bfarm.de>;
CC: 6 BfArM <6@bfarm.de>; 63 <63@bfarm.de>; 32
<32@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 10 BfArM
<10@bfarm.de>
Gesendet am: 28.04.2021 16:59:54
Betreff: Bericht: "Kleine Anfrage FDP BT-Drs. Nr. 19/28958,
Förderung für Forschung und Entwicklung von Therapeutika
gegen SARS-CoV-2"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 28.04.2021

GESCHZ 10-2021-19590

**Kleine Anfrage FDP BT-Drs. Nr. 19/28958, Förderung für Forschung und Entwicklung von
Therapeutika gegen SARS-CoV-2**

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 23.04.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zu den Fragen 10 und 12 der obigen Kleinen Anfrage der Fraktion der FDP (BT-Drs. Nr. 19/28958) nehmen wir wie folgt Stellung:

Frage 10:

Wie groß sind nach Kenntnis der Bundesregierung die Kapazitäten der in der Förderrichtlinie genannten, "zuständigen Regulierungsbehörden" (vgl. <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/12638.php>) für die Durchführung der in der Richtlinie geforderten wissenschaftlichen Beratung der Antragstellenden?

Das BfArM führt pro Jahr etwa 350 Beratungsverfahren durch. Im Januar 2021 gab es insgesamt fünf Anträge auf Beratung, die mit der oben genannten Förderung im Zusammenhang standen (einer davon außerhalb der Zuständigkeit des BfArM). Grundsätzlich führen diese Zahlen nicht zu Schwierigkeiten, zeitnahe Beratungsverfahren zu ermöglichen. Die Bearbeitungszeiten der betreffenden Verfahren sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Die notwendigen Kapazitäten waren (auch durch Umverteilung) verfügbar. Schwierig waren die teilweise extrem kurzen Zeitvorgaben, die in einem Fall dazu geführt haben, dass das Gespräch nicht bis zum 16.02.2021 durchgeführt werden konnte.

Wir möchten anmerken, dass es hilfreich wäre, wenn die Bundesoberbehörden rechtzeitig über Förderungen dieser Art informiert werden würden, um dann entsprechende Kapazitäten bereit halten zu können.

Antrags- eingang	Antragsteller	Substanz	Beratungs- gespräch	Stellungnahme
13.01.2021	Fa. Eisbach Bio GmbH	EIS-10700 (COVID-19)	29.01.2021	
22.01.2021	Fa. NOXXON Pharma AG	Emapticap pegol (COVID-19)		12.02.2021
22.01.2021	Fa. NEWTEC Umwelt- technik GmbH	Sterilisator zur elektrolytischen vor-Ort Erzeugung von hypochloriger Säure (HOCl) (COVID-19)	Keine Zuständigkeit	
01.02.2021	Fa. Dr. Franz Köhler Chemie GmbH	Physostigminsalicylat (COVID-19)	10.02.2021	
09.02.2021	Charité – Universitätsmedizin Berlin	BX471 (COVID-19)	25.02.2021	

Frage 10 a:

Wie erfolgt die Beratung nach Kenntnis der Bundesregierung?

Die Beratung folgt den regulären Abläufen zur wissenschaftlichen und verfahrenstechnischen Beratung. Beratungsgespräche werden derzeit per Videokonferenz (Webex) durchgeführt; auch die Option der schriftlichen Stellungnahme kann genutzt werden.

Frage 10 b:

Ist die Beratung nach Kenntnis der Bundesregierung medienbruchfrei möglich gewesen?

Ja, die Beratung ist medienbruchfrei möglich.

Frage 10 c

Ist dafür ein Termin erforderlich und wenn ja, wie zeitnah war ein solcher Termin bei den unterschiedlichen Behörden im Zeitraum der Antragstellung zu bekommen? Hat die Bundesregierung Maßnahmen ergriffen, um die Kapazitäten ggf. zu erhöhen? Wenn ja, welche?

Für die Beratung im BfArM ist ein Termin erforderlich, um die Verfügbarkeit der entsprechenden Assessoren sicherzustellen und die eingesandten wissenschaftlichen Unterlagen

zu sichten. Wie der obigen Tabelle zu entnehmen ist, erfolgten alle Beratungen, für die das BfArM zuständig war, zeitnah.

Frage 10 d:

Ist die Beratung grundsätzlich online und papierfrei möglich gewesen?

Ja, die Beratung beim BfArM ist grundsätzlich online und papierfrei möglich.

Frage 10 e:

Kam es bei Anträgen für die Förderung nach Kenntnis der Bundesregierung vor, dass laut der Dokumentation die regulatorischen Voraussetzungen nicht vorlagen? Wenn ja, wie oft und wegen welcher regulatorischen Vorgaben? Wenn ja, hat sich daraus nach Ansicht der Bundesregierung Bedarf für regulatorische Änderung ergeben?

Es kam in einem Fall vor, dass das BfArM nicht zuständig war, da es sich um die CE-Zertifizierung eines Medizinproduktes handelte.

Frage 12: Welche weiteren nationalen und internationalen Studien zur Erforschung und Entwicklung von Medikamenten für den Einsatz gegen SARS-CoV-2 oder zur Abmilderung der Symptome sind der Bundesregierung bekannt? Welche der Medikamente haben nach Ansicht der Bundesregierung Aussicht auf Zulassung in Deutschland / der EU noch in diesem Jahr?

Laut COVID-NMA¹ - einer internationalen Forschungsinitiative - unterstützt durch die WHO und Cochrane, gibt es weltweit insgesamt 2.875 Studien, die Prophylaxe- und Therapieoptionen für COVID-19 untersuchen, davon rekrutieren derzeit 1.459 Studien und 308 Studien sind abgeschlossen. Insgesamt 1.686 Studien dieser Studien befinden sich laut der Webseite clinical-trials.gov in den Phasen 2, 3 oder 4².

Weitere Informationen zu Einzelsubstanzen, die in den Studien untersucht werden, können unter dem Link https://covid-nma.com/treatments_tested/ abgerufen werden.

Auf Grundlage der derzeitig verfügbaren Informationen lässt sich nicht abschätzen, welche Arzneimittel im Zuständigkeitsbereich des BfArM noch in diesem Jahr Aussicht auf Zulassung in Deutschland bzw. der EU haben. Zu vielen der o. g. Studien sind keine Zwischenergebnisse bekannt, so dass sich die Erfolgsaussichten der untersuchten Substanzen nicht abschätzen lassen.

¹ <https://covid-nma.com/dataviz/>

² <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&phase=123>

Die aussichtsreichsten Kandidaten in der Zuständigkeit des BfArM sind:

1. Baricitinib (Olumiant®)

Zu Baricitinib wird eine Variation auf Erweiterung der Indikation als Therapeutikum bei COVID-19 erwartet. Die Daten der Baricitinib-Studien COV-BARRIER und ACTT-2 sind jedoch in Teilen widersprüchlich, so dass unklar ist, ob eine Zulassung erteilt werden kann. Der initiale Antrag des Zulassungsinhabers Fa. Eli Lilly auf eine beschleunigte Zulassung wurde letzte Woche im Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) abgelehnt. Dennoch könnte eine Entscheidung über eine Zulassung von Baricitinib zur Therapie von COVID-19 noch 2021 fallen. Baricitinib ist bereits für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen.

2. Inhalatives Interferon beta-1a (IFN-β1a, SGN001)

Bei SGN 001 (Zulassungsinhaber Fa. Synairgen Research Limited) erwartet das BfArM in den nächsten Monaten, dass die EMA ein Bewerbungsverfahren für die Übernahme der CHMP Rapporteurschaften startet. Die Bewertung der Daten könnte beschleunigt in einem rollierendem Bewertungsverfahren (rolling review) erfolgen, allerdings plant die Fa. Synairgen Research Limited die Einreichung eines Zulassungsantrags erst für den 14.01.2022. SGN001 wurde im Bericht vom 08.03.2021 als „aussichtsreicher Arzneimittelkandidat“ bewertet. Diese Einschätzung gilt weiterhin.

3. Molnupiravir (MK4482)

Molnupiravir hat in den kürzlich veröffentlichten Phase 2 Studien zu COVID-19 eher enttäuscht. Es konnte keine Wirkung bei hospitalisierten COVID-19-Patienten gezeigt werden, die Entwicklung in dieser Population wurde eingestellt. Auch in einer Phase 2-Studie in nicht-hospitalisierten (ambulant behandelten) Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion konnte Molnupiravir keine überzeugenden Hinweise auf klinische Wirksamkeit nachweisen; allerdings konnte antivirale Aktivität gezeigt werden. In dieser Population rekrutiert derzeit die konfirmatorische Phase 3-Studie Patienten.

Weiterhin plant die Fa. Merck, Sharp & Dohme (MSD) eine Studie, in welcher Molnupiravir für die Prophylaxe einer SARS-CoV-2 Infektion untersucht werden soll. Hierzu berät das BfArM derzeit federführend in einem EMA Scientific Advice. Molnupiravir steht für den Monat Mai auf der Liste der Verfahren für die die EMA um Bewerbungen für die CHMP Rapporteurschaft bittet. Das Unternehmen plant die Einreichung eines Zulassungsantrags für August 2021. Das BfArM rechnet nicht mit einer Zulassung von Molnupiravir gegen COVID-19 im Jahr 2021.

Auch Molnupiravir wurde im Bericht vom 08.03.2021 als „aussichtsreicher Arzneimittelkandidat“ eingeschätzt. Auf Grundlage der neuen Daten, schätzt das BfArM die Erfolgsaussichten dieser Substanz als ungewiss ein.

Nach derzeitiger Datenlage gibt es keine weiteren Substanzen in der Zuständigkeit des BfArM, die als aussichtsreich für eine Zulassung für die Prophylaxe oder Therapie von COVID-19 bewertet werden können. Die Entwicklung der im März 2021 noch als aussichtsreich eingeschätzten Substanz MK7710 (CD24Fc) wurde in der Indikation COVID-19 inzwischen eingestellt³.

Generell besteht unabhängig davon die Möglichkeit, dass zeitnah neue Studiendaten vorliegen, auf deren Grundlage recht kurzfristig und noch dieses Jahr eine Zulassung zur Prophylaxe oder Therapie von COVID-19 erteilt werden könnte (vgl. Dexamethason). Dies betrifft insbesondere die Gruppe der "repurposed drugs".



Prof. Dr. Karl Broich

³ <https://www.biospace.com/article/merck-discontinues-development-of-covid-19-asset-gained-in-oncoimmune-acquisition/>



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 28.04.2021

GESCHZ 10-2021-19590

**Kleine Anfrage FDP BT-Drs. Nr. 19/28958, Förderung für Forschung und Entwicklung von
Therapeutika gegen SARS-CoV-2**

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 23.04.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zu den Fragen 10 und 12 der obigen Kleinen Anfrage der Fraktion der FDP (BT-Drs. Nr. 19/28958) nehmen wir wie folgt Stellung:

Frage 10:

Wie groß sind nach Kenntnis der Bundesregierung die Kapazitäten der in der Förderrichtlinie genannten, "zuständigen Regulierungsbehörden" (vgl. <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/12638.php>) für die Durchführung der in der Richtlinie geforderten wissenschaftlichen Beratung der Antragstellenden?

Das BfArM führt pro Jahr etwa 350 Beratungsverfahren durch. Im Januar 2021 gab es insgesamt fünf Anträge auf Beratung, die mit der oben genannten Förderung im Zusammenhang standen (einer davon außerhalb der Zuständigkeit des BfArM). Grundsätzlich führen diese Zahlen nicht zu Schwierigkeiten, zeitnahe Beratungsverfahren zu ermöglichen. Die Bearbeitungszeiten der betreffenden Verfahren sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Die notwendigen Kapazitäten waren (auch durch Umverteilung) verfügbar. Schwierig waren die teilweise extrem kurzen Zeitvorgaben, die in einem Fall dazu geführt haben, dass das Gespräch nicht bis zum 16.02.2021 durchgeführt werden konnte.

Wir möchten anmerken, dass es hilfreich wäre, wenn die Bundesoberbehörden rechtzeitig über Förderungen dieser Art informiert werden würden, um dann entsprechende Kapazitäten bereit halten zu können.

Antrags- eingang	Antragsteller	Substanz	Beratungs- gespräch	Stellungnahme
13.01.2021	Fa. Eisbach Bio GmbH	EIS-10700 (COVID-19)	29.01.2021	
22.01.2021	Fa. NOXXON Pharma AG	Emapticap pegol (COVID-19)		12.02.2021
22.01.2021	Fa. NEWTEC Umwelt- technik GmbH	Sterilisator zur elektrolytischen vor-Ort Erzeugung von hypochloriger Säure (HOCl) (COVID-19)	Keine Zuständigkeit	
01.02.2021	Fa. Dr. Franz Köhler Chemie GmbH	Physostigminsalicylat (COVID-19)	10.02.2021	
09.02.2021	Charité – Universitätsmedizin Berlin	BX471 (COVID-19)	25.02.2021	

Frage 10 a:

Wie erfolgt die Beratung nach Kenntnis der Bundesregierung?

Die Beratung folgt den regulären Abläufen zur wissenschaftlichen und verfahrenstechnischen Beratung. Beratungsgespräche werden derzeit per Videokonferenz (Webex) durchgeführt; auch die Option der schriftlichen Stellungnahme kann genutzt werden.

Frage 10 b:

Ist die Beratung nach Kenntnis der Bundesregierung medienbruchfrei möglich gewesen?

Ja, die Beratung ist medienbruchfrei möglich.

Frage 10 c

Ist dafür ein Termin erforderlich und wenn ja, wie zeitnah war ein solcher Termin bei den unterschiedlichen Behörden im Zeitraum der Antragstellung zu bekommen? Hat die Bundesregierung Maßnahmen ergriffen, um die Kapazitäten ggf. zu erhöhen? Wenn ja, welche?

Für die Beratung im BfArM ist ein Termin erforderlich, um die Verfügbarkeit der entsprechenden Assessoren sicherzustellen und die eingesandten wissenschaftlichen Unterlagen

zu sichten. Wie der obigen Tabelle zu entnehmen ist, erfolgten alle Beratungen, für die das BfArM zuständig war, zeitnah.

Frage 10 d:

Ist die Beratung grundsätzlich online und papierfrei möglich gewesen?

Ja, die Beratung beim BfArM ist grundsätzlich online und papierfrei möglich.

Frage 10 e:

Kam es bei Anträgen für die Förderung nach Kenntnis der Bundesregierung vor, dass laut der Dokumentation die regulatorischen Voraussetzungen nicht vorlagen? Wenn ja, wie oft und wegen welcher regulatorischen Vorgaben? Wenn ja, hat sich daraus nach Ansicht der Bundesregierung Bedarf für regulatorische Änderung ergeben?

Es kam in einem Fall vor, dass das BfArM nicht zuständig war, da es sich um die CE-Zertifizierung eines Medizinproduktes handelte.

Frage 12: Welche weiteren nationalen und internationalen Studien zur Erforschung und Entwicklung von Medikamenten für den Einsatz gegen SARS-CoV-2 oder zur Abmilderung der Symptome sind der Bundesregierung bekannt? Welche der Medikamente haben nach Ansicht der Bundesregierung Aussicht auf Zulassung in Deutschland / der EU noch in diesem Jahr?

Laut COVID-NMA¹ - einer internationalen Forschungsinitiative - unterstützt durch die WHO und Cochrane, gibt es weltweit insgesamt 2.875 Studien, die Prophylaxe- und Therapieoptionen für COVID-19 untersuchen, davon rekrutieren derzeit 1.459 Studien und 308 Studien sind abgeschlossen. Insgesamt 1.686 Studien dieser Studien befinden sich laut der Webseite clinical-trials.gov in den Phasen 2, 3 oder 4².

Weitere Informationen zu Einzelsubstanzen, die in den Studien untersucht werden, können unter dem Link https://covid-nma.com/treatments_tested/ abgerufen werden.

Auf Grundlage der derzeitig verfügbaren Informationen lässt sich nicht abschätzen, welche Arzneimittel im Zuständigkeitsbereich des BfArM noch in diesem Jahr Aussicht auf Zulassung in Deutschland bzw. der EU haben. Zu vielen der o. g. Studien sind keine Zwischenergebnisse bekannt, so dass sich die Erfolgsaussichten der untersuchten Substanzen nicht abschätzen lassen.

¹ <https://covid-nma.com/dataviz/>

² <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&phase=123>

Die aussichtsreichsten Kandidaten in der Zuständigkeit des BfArM sind:

1. Baricitinib (Olumiant®)

Zu Baricitinib wird eine Variation auf Erweiterung der Indikation als Therapeutikum bei COVID-19 erwartet. Die Daten der Baricitinib-Studien COV-BARRIER und ACTT-2 sind jedoch in Teilen widersprüchlich, so dass unklar ist, ob eine Zulassung erteilt werden kann. Der initiale Antrag des Zulassungsinhabers Fa. Eli Lilly auf eine beschleunigte Zulassung wurde letzte Woche im Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) abgelehnt. Dennoch könnte eine Entscheidung über eine Zulassung von Baricitinib zur Therapie von COVID-19 noch 2021 fallen. Baricitinib ist bereits für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen.

2. Inhalatives Interferon beta-1a (IFN-β1a, SGN001)

Bei SGN 001 (Zulassungsinhaber Fa. Synairgen Research Limited) erwartet das BfArM in den nächsten Monaten, dass die EMA ein Bewerbungsverfahren für die Übernahme der CHMP Rapporteurschaften startet. Die Bewertung der Daten könnte beschleunigt in einem rollierendem Bewertungsverfahren (rolling review) erfolgen, allerdings plant die Fa. Synairgen Research Limited die Einreichung eines Zulassungsantrags erst für den 14.01.2022. SGN001 wurde im Bericht vom 08.03.2021 als „aussichtsreicher Arzneimittelkandidat“ bewertet. Diese Einschätzung gilt weiterhin.

3. Molnupiravir (MK4482)

Molnupiravir hat in den kürzlich veröffentlichten Phase 2 Studien zu COVID-19 eher enttäuscht. Es konnte keine Wirkung bei hospitalisierten COVID-19-Patienten gezeigt werden, die Entwicklung in dieser Population wurde eingestellt. Auch in einer Phase 2-Studie in nicht-hospitalisierten (ambulant behandelten) Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion konnte Molnupiravir keine überzeugenden Hinweise auf klinische Wirksamkeit nachweisen; allerdings konnte antivirale Aktivität gezeigt werden. In dieser Population rekrutiert derzeit die konfirmatorische Phase 3-Studie Patienten.

Weiterhin plant die Fa. Merck, Sharp & Dohme (MSD) eine Studie, in welcher Molnupiravir für die Prophylaxe einer SARS-CoV-2 Infektion untersucht werden soll. Hierzu berät das BfArM derzeit federführend in einem EMA Scientific Advice. Molnupiravir steht für den Monat Mai auf der Liste der Verfahren für die die EMA um Bewerbungen für die CHMP Rapporteurschaft bittet. Das Unternehmen plant die Einreichung eines Zulassungsantrags für August 2021. Das BfArM rechnet nicht mit einer Zulassung von Molnupiravir gegen COVID-19 im Jahr 2021.

Auch Molnupiravir wurde im Bericht vom 08.03.2021 als „aussichtsreicher Arzneimittelkandidat“ eingeschätzt. Auf Grundlage der neuen Daten, schätzt das BfArM die Erfolgsaussichten dieser Substanz als ungewiss ein.

Nach derzeitiger Datenlage gibt es keine weiteren Substanzen in der Zuständigkeit des BfArM, die als aussichtsreich für eine Zulassung für die Prophylaxe oder Therapie von COVID-19 bewertet werden können. Die Entwicklung der im März 2021 noch als aussichtsreich eingeschätzten Substanz MK7710 (CD24Fc) wurde in der Indikation COVID-19 inzwischen eingestellt³.

Generell besteht unabhängig davon die Möglichkeit, dass zeitnah neue Studiendaten vorliegen, auf deren Grundlage recht kurzfristig und noch dieses Jahr eine Zulassung zur Prophylaxe oder Therapie von COVID-19 erteilt werden könnte (vgl. Dexamethason). Dies betrifft insbesondere die Gruppe der "repurposed drugs".

Prof. Dr. Karl Broich

³ <https://www.biospace.com/article/merck-discontinues-development-of-covid-19-asset-gained-in-oncoimmune-acquisition/>

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
<11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 34 <34@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>;
CC: 10.3 <10.3@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>; 54
<54@bfarm.de>; 5 BfArM <5@bfarm.de>; 6 BfArM
<6@bfarm.de>
Gesendet am: 28.02.2025 14:06:32
Betreff: Bericht: Klinische Prüfung zu BC 007 (Uniklinik Erlangen);
hier mit Bezug zur ersten Auswertung (Preprint) vom
14.12.2024

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

[Redacted Signature]

Leitungsbüro
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Dienstsitz Bonn

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Telefon: +49 (0)228 99 307-3219
Fax: +49 (0)228 99 307-5514
E-Mail: [Redacted]@bfarm.de / leitung@bfarm.de
Internet: <http://www.bfarm.de>

Das BfArM ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG).

Think before you print.



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 28.02.2025

GESCHZ 10-2025-5919

Klinische Prüfung zu BC 007 (Uniklinik Erlangen); hier mit Bezug zur ersten Auswertung (Preprint) vom 14.12.2024

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 51821#00001 / 11 BMG vom 11.02.2025

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf obigen Erlass berichten wir wie folgt:

Es wurden zwei Anträge auf Durchführung einer klinischen Prüfung mit dem Wirkstoff BC007 noch im Kontext der Richtlinie 2001/20/EG genehmigt (hierzu wurde berichtet). Beide Studien wurden im August bzw. September letzten Jahres beendet. Die Zusammenfassungen der Ergebnisse gemäß § 13 Abs. 9 GCP-V sind spätestens ein Jahr nach Beendigung der klinischen Prüfung beim BfArM einzureichen und liegen derzeit noch nicht vor.

Die vorgelegte Publikation beschreibt die Ergebnisse der reCOVer Studie mit BC007 (Rovunaptadin), einer prospektiven, explorativen, randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppel-blinden Phase IIa klinischen Studie im Cross-over Design (EudraCT-Nr 2022-001781-35). Es handelt sich um einen Vorabdruck, der bisher nicht von Experten begutachtet wurde. Ergänzendes Material und Tabellen, die in der Publikation teilweise referenziert werden, stehen nicht zur Verfügung.

Die Studie wurde zwischen dem 31.10.2023 und dem 12.06.2024 in der Abteilung für Augenheilkunde der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt.

Kurzbeschreibung:

Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden 30 Teilnehmer im Alter von 18 bis 80 Jahren mit GPCR-fAAb (functional autoantibodies targeting G-protein coupled receptors), deren PCS-Symptome ≥ 3 Monate nach PCR-bestätigten COVID-19 fortbestanden. Müdigkeit war das Hauptsymptom (Bell-Score ≤ 60) und die Patienten wiesen mindestens drei von acht definierten PCS-Symptomen auf. Zwischen den Teilnehmern der beiden Sequenzen im cross-over Design gab es keine wesentlichen Unterschiede.

Randomisierung

Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) im Rahmen eines Crossover-Designs entweder 1350 mg BC007 iv (Sequenz A) oder Placebo als 0,9 % NaCl iv (Sequenz B) an Tag 0 bzw. Tag 48 zugewiesen, mit einer Nachbeobachtungszeit von jeweils 28 Tagen.

Endpunkte

Primärer bzw. co-primärer Endpunkt war das Auftreten von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAEs) im Vergleich zwischen Sequenz A und B von Tag 0 bis Tag 28 bzw. Tag 0 bis Tag 70.

Der Behandlungseffekt von BC007 auf die selbstberichtete Müdigkeit und die selbstberichtete Lebensqualität wurde anhand der folgenden sekundären Endpunkte bewertet:

Die FACIT-Skala (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) und die Chalder Fatigue Skala (für Müdigkeit), die Bell-Skala und die Fatigue Severity Skala (FSS, für den Schweregrad der Müdigkeit), die Canadian Criteria (CCC, für das Vorliegen von myalgischer Enzephalomyelitis/chronischem Müdigkeitssyndrom (ME/CFS)), der SF-36-Fragebogen (für die Lebensqualität) und der 6MWT (6 minute walking test). Die BORG-Bewertungsskala für wahrgenommene Anstrengung bewertete die subjektiv wahrgenommene Anstrengung während des 6-Minuten-Gehtests, abgestuft von 6 (keine Anstrengung) bis 20 (maximale Anstrengung). Die BORG-Dyspnoe-Skala bewertete die subjektiv wahrgenommene Atemnot mit einer Punktzahl von 0 (keine) bis 10 (maximal). Die 5-item De Paul Symptom questionnaire -Post exertional Malaise short form (DSQ-PEM) wurde ebenfalls erhoben.

Bezüglich der zahlreichen sekundären/explorativen Endpunkte wurde weder ein Ranking noch eine andere Multiplizitätsstrategie eingeplant (s.u. *Methoden und Statistische Analyse*)

Für den Nachweis von GPCR-fAAb wurde ein Kardiomyozyten-Bioassay (CM) von G. Wallukat (Berlin Cures GmbH) durchgeführt.

Methoden und Statistische Analyse

Aus statistischer Sicht kann die Studie von Hohberger et al weder einen methodisch sauberen Nachweis einer Wirksamkeit von BC007 erbringen noch eine Erhöhung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen ausschließen. Die Ergebnisse dieser Studie sind allenfalls explorativ anzuerkennen. Eine weitere größere Studie müsste die von dieser Studie generierten Hypothesen überprüfen.

Der primäre Endpunkt der Studie war ein Sicherheitsendpunkt, das Auftreten mindestens einer behandlungsbedingten Nebenwirkung (TEAE). Hier wurde kein signifikanter Unterschied erkannt. Dies lässt allerdings nicht den Schluss zu, dass eine erhöhte Nebenwirkungsrate ausgeschlossen werden kann. Vielmehr erfahren in Periode 1 unter Behandlung mit BC007 ein mehr als doppelt so hoher Anteil von Patienten und Patientinnen eine TEAE, wobei die fehlende Signifikanz der geringen Fallzahl geschuldet ist. Analoges gilt für die weitere Auswertung der AEs pro Zeiteinheit.

Die Studie wurde als Cross-over-Studie angelegt, in der in der ersten Sequenz 14 Studienteilnehmende in Periode 1 mit der aktiven Behandlung und in Periode 2 mit Placebo behandelt werden. In der zweiten Sequenz erfolgt für 16 Studienteilnehmende der Behandlungsablauf umgekehrt. Die Autoren begründen die Anwendung eines Cross-overs durch eine verbesserte Studienteilnahme, da alle Studienteilnehmende die aktive Behandlung erhalten. Wegen eines möglichen Übertragungseffektes (carry-over) zwischen Periode 1 und 2 ist die Auswertung des vollen Cross-Overs (also beider Perioden) in vorliegendem Fall als zweifelhaft einzustufen, zumal Nebenwirkungen und Wirksamkeitseffekte nicht notwendigerweise ausschließlich unmittelbar erfolgen. Weiterhin schließen die Autoren laut Beschreibung in ihrer Auswertung nicht nur einen Carry-over-Effekt sondern auch einen Perioden-Effekt aus (wobei letzteres bei korrekter Auswertung allerdings nicht unbedingt nötig wäre). Auch erscheint der Ausschluss eines Periodeneffektes auf Grund von Nachwirkungen und Erinnerungen äußerst fragwürdig. Weiterhin ist die Beschreibung der Auswertung des Cross-Overs fehlerhaft oder zumindest ungenau.

Allerdings werten die Autoren auch lediglich die erste Periode aus, welche von einem Carry-Over (oder Periodeneffekt) unbeeinflusst ist, so für den primären Endpunkt.

Die Anzahl der nachfolgend untersuchten Wirksamkeitsparameter ist erheblich (mindestens 20 einschließlich aller Subskalen). Diese werden dann sowohl für die erste Periode als auch im Cross-Over ausgewertet. Damit ergibt sich ein erhebliches Multiplizitätsproblem. Eine Korrektur für multiples Testen der Wirksamkeitsparameter wurde allerdings weder eingeplant noch angewandt. Tabelle 2 stellt sowohl für die Auswertung in der ersten Periode also auch des Cross-Overs lediglich die Auswertung der Ergebnisse vor, die einen p-Wert unter der nominalen Signifikanzschwelle aufweisen, darunter einiger Subskalen des Fragebogens SF36. Dabei erscheint es im Übrigen fragwürdig, signifikante Subskalen hervorzustellen, wenn in der

Gesamtskala kein Unterschied gezeigt werden kann und potenziell ein positiver Effekt in einer Subskala durch einen negativen in einer anderen kompensiert werden kann.

Somit ist davon auszugehen, dass zumindest ein Teil der als signifikant gekennzeichneten Ergebnisse möglicherweise eine Zufallsbeobachtung darstellt. Eine nachträgliche Adjustierung für Multiplizität wäre nicht valide, da auf Grund der Vielzahl der Möglichkeiten hierfür datenbasiert entschieden werden kann. Selbst wenn aber von einer Spezifizierung der einfachsten und populärsten Methode, der Bonferroni-Korrektur ausgegangen werden könnte, so wäre lediglich von einem signifikanten Effekt in der Bell-Skala und der Vitalitäts-Skala des SF36 auszugehen, wobei letzteres auf Grund potenzieller Kompensationseffekt ohnehin fraglich erscheint. Die Ergebnisse der Auswertung des gesamten Cross-overs erscheinen auf Grund der erwähnten Mängel ohnehin fragwürdig.

Insgesamt weist die Studie erhebliche methodische Mängel auf und kann keinesfalls als konfirmatorischer Nachweis der beschriebenen Effekte betrachtet werden.

Auch erscheint die Schlussfolgerung, dass BC007 in Abwesenheit von schwerwiegenden Nebenwirkungen als „well tolerated“ bezeichnet werden kann auf Grund der geringen Fallzahl als nur bedingt begründet. Schwerwiegende, aber seltenere Nebenwirkungen könnten nicht von dieser Studie erfasst werden.

Sample size

Für diese erste explorative Pilotstudie wurde eine Stichprobengröße von $n=30$ als ausreichend erachtet, um Daten für eine nachfolgende Studie mit einer Effektgröße von 0,35 zu erhalten. Für konfirmatorische Aussagen erscheint diese Fallzahl aber eher als zu gering. Insbesondere kann der primäre Endpunkt mit dieser Fallzahl nur ungenügend ausgewertet werden.

Ergebnisse

(Co)Primärer Endpunkt:

Auftreten von therapiebedingten unerwünschten Nebenwirkungen (TEAEs) im Zeitraum von V2 (nach der 1. Behandlung) bis V7 (Tag 28) zwischen Sequenz A und Sequenz B bzw. im Zeitraum von V2 bis Tag 70:

Die Anzahl der Teilnehmer mit mindestens einer TEAE von Studienbeginn bis Tag 28 betrug jeweils sechs von 14 in Sequenz A (42,86 %) bzw. drei von 16 in Sequenz B (18,75 %). Das Konfidenzintervall (CI) des Unterschieds zwischen den beiden Sequenzen war -14,80 %; 63,02 %. Beim Vergleich dieser AE-Raten zwischen Sequenz A und Sequenz B wurde kein statistischer Unterschied festgestellt ($p=0,1299$, Poisson-Test).

Die Analyse des co-primären Endpunkts (d. h. TAE von V2 bis Tag 70) ergab, dass acht von 14 Teilnehmern in Sequenz A (57,14 %) und neun von 16 in Sequenz B (56,25 %) mindestens eine TEAE von Studienbeginn bis Tag 70 aufwiesen, was keinen signifikanten Unterschied ($p=0,1352$, CI 35-54 %; 37-32 %, Poisson-Test) darstellt.

Entsprechend seiner beschriebenen gerinnungshemmenden Wirkung erhöhte BC007 die aPTT 2 Stunden nach der Infusion in Sequenz B signifikant, jedoch nicht in Sequenz A (Wilcoxon-Test mit Vorzeichenrangfolge, $p=0,0026$). In Sequenz A wurde 2 Stunden nach der Placebo-Infusion ein signifikanter Anstieg der INR beobachtet (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben, $p=0,0010$). In beiden Sequenzen wurde keine Auswirkung auf den Quick-Wert beobachtet, dieser wurde jedoch 2 Stunden nach der Infusion nicht ausgewertet.

Sekundäre Endpunkte

BC007 zeigte bis zum 28. Tag laut Publikation eine signifikante Wirkung auf die selbstberichtete Erschöpfung (FACIT Fatigue Skala (Tabelle 2). Darüber hinaus wurde nach der Behandlung mit BC007 bis zum 28. Tag eine signifikante Verbesserung des Schweregrads der Erschöpfung beobachtet (Bell-Score, Fatigue Severity Skala FSS) (Tabelle 2). Unter Berücksichtigung der Unterschiede zwischen den Patienten zeigte die Crossover-Analyse eine signifikante Wirkung von BC007 auf die Müdigkeit (FACIT Fatigue Skala), den Schweregrad der Müdigkeit (Bell-Score) und auf die ME/CFS-Diagnose (CCC).

Die Behandlungseffekte von BC007 auf die Lebensqualität zeigten bis zum 28. Tag eine signifikant verbesserte Vitalität (SF36-Vitalität), allgemeine Gesundheit (SF36-allgemeine Gesundheit) und soziale Funktionsfähigkeit (SF36-soziale Funktionsfähigkeit) (Tabelle 2). Ein signifikanter Behandlungseffekt von BC007 wurde bis zum Tag 28 bei der Zusammenfassung der psychischen Komponente (SF36 MCS) beobachtet (Tabelle 2). Unter Berücksichtigung der Unterschiede zwischen den Patienten zeigte die Crossover-Analyse einen signifikanten Behandlungseffekt von BC007 auf die Vitalität (SF36-Vitalität) und die allgemeine Gesundheit (SF36-allgemeine Gesundheit, Tabelle 2). Ergebnisse für die Gesamtskala wurden nicht dargestellt, was wie oben unter Methodik beschrieben fragwürdig ist.

Table 2: Treatment effect of BC007.

Until day 28	Treatment effect with baseline	95% CI	SD	p-value	t-value
FACIT	2.91	0.17 - 5.65	1.38	0.0378	2.10
Bell	7.54	3.43 - 11.64	2.07	0.0004	3.64
FSS	-0.43	-0.75 - -0.11	0.16	0.0088	-2.66
SF36					
Vitality	6.65	3.38 - 9.93	1.65	0.0001	2.97
General health	4.86	1.04 - 8.67	1.92	0.0130	2.52
Social Functioning	6.46	0.31 - 12.61	3.10	0.0396	2.08
Mental component	2.73	0.19 - 5.28	1.28	0.0357	2.13
Crossover					
FACIT	2.73	0.92 - 4.54	0.92	0.0033	2.97
Bell	3.43	0.84 - 6.02	1.31	0.0097	2.61

CCC	-0.80	-1.58 - -0.01	0.40	0.0467	-1.99
SF36					
Vitality	3.29	0.53 - 6.05	1.40	0.0196	2.35
General health	3.41	0.81 - 6.00	1.32	0.0104	2.58

Ergebnisse für die Chalder Fatigue Skala wurden in der Publikation nicht dargestellt. Ebenso fehlen die Ergebnisse für DSQ-PEM, die Gehstrecke (6MWT) und die subjektive Bewertung des Belastungsniveaus und der Atemnot während des 6MWT (Borg-Skala). Es wird lediglich berichtet, dass für diese Endpunkte keine Behandlungseffekte gezeigt wurden.

Fazit laut Publikation

reCOVer zeigte, dass BC007 direkt nach der Behandlung eine erwartete gerinnungshemmende Wirkung zeigte. BC007 wurde von Patienten mit PCS gut vertragen, ohne dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in dieser kleinen Studie auftraten, und zeigte explorativ eine nominal signifikante Verbesserung der Müdigkeit in der FACIT Fatigue Skala, des Schweregrads der Müdigkeit (Bell-Score, Fatigue Severity Skala FS) und in Subskalen der Lebensqualität (SF36-Vitalität; SF36-allgemeine Gesundheit).

Es wurden keine Behandlungseffekte von BC007 auf die Chalder Fatigue Skala, DSQ-PEM, die Gehstrecke (6MWT) und die subjektive Bewertung des Belastungsniveaus und der Atemnot während des 6MWT (Borg-Skala) beobachtet.

Einordnung und Diskussion

Einschätzung der Studienpopulation

Der vorliegende Preprint der Studie beschreibt die Ergebnisse bei Patienten mit Post-COVID-Syndrom. Das Post-Covid-Syndrom oder kurz Post-COVID wird je nach Quelle (WHO, USA, UK, DE) im Detail unterschiedlich definiert. Dies ist zum Teil der Aktualität und der zeitnahen Anpassung der entsprechenden Leitlinien an neue wissenschaftliche Erkenntnisse geschuldet. In der AWMF-S1-Leitlinie „Long/Post-COVID“ wird unterschieden zwischen Long-COVID, d. h. dem Fortbestehen von Symptomen für 4 bis 12 Wochen nach einer akuten SARS-CoV-2-Infektion, und dem Post-COVID-19-Syndrom, bei dem Symptome länger als 12 Wochen nach der akuten Infektion bestehen und nicht durch andere Diagnosen erklärt werden können. Die Symptome können nach der akuten Infektion persistieren oder es können neue Symptome auftreten, die als Folge der SARS-CoV-2 Infektion verstanden werden. Dieser Unterscheidung folgt auch das RKI im „Informationsportal des RKI zu Long COVID“ (Stand 07.02.2025). In den FAQ des Informationsportals wird dagegen in Anlehnung an die Leitlinienempfehlung des britischen *National Institute for Health and Care* (NICE) und die Arbeitsdefinition der amerikanischen *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine* (NASAM) der Begriff „Long COVID“ für den gesamten Zeitraum nach der akuten Krankheitsphase verwendet (Stand 18.02.2025). In der Definition der NASAM (Stand Juli 2024) wird Long-COVID erstmals nicht

mehr anhand von Symptomen beschrieben, sondern hier wird Long-COVID als ein infektionsassoziierter chronischer Krankheitszustand verstanden, der mindestens ein Organsystem betrifft und für mindestens 3 Monate persistiert, rezidiert, remittiert oder progredient ist. Die WHO (Stand August 2023) definiert die Begriffe Long-COVID und Post-COVID als synonym und beschreibt, dass erwachsene Patienten in der Regel 3 Monate nach der Infektion persistierende oder neu aufgetretene Symptome aufweisen, die mindestens 2 Monate anhalten und nicht durch eine alternative Diagnose erklärt werden können. Die Definition der WHO wird derzeit überwiegend in wissenschaftlichen Publikationen verwendet. Auch die Europäische Kommission orientiert sich in ihrem *Network of Expertise on Long-COVID* an der WHO-Definition. Ein Vergleich mit den in der vorliegenden Studie verwendeten Ein-/Ausschlusskriterien für eine Post-COVID-Symptomatik zeigt, dass diese mit den zum Zeitpunkt der Patientenrekrutierung (Nov 2023 bis Juni 2024) aktuellen Kriterien der WHO übereinstimmen, so dass von einer repräsentativen Population ausgegangen werden kann. Die verfügbaren Informationen über die Patientenpopulation geben jedoch keinen Aufschluss darüber, ob die getesteten Symptome nicht auch durch alternative Diagnosen erklärt werden können.

Einschätzung der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wird die einmalige intravenöse Einmalgabe von 1350 mg BC007 im Vergleich zu Placebo im Cross-over Design über 28 (bzw. 70 Tage) untersucht. Einer der Gründe für die Wahl eines Cross-over Designs ist die Erhöhung der Therapietreue der Patienten. Die Studie hat allerdings eine kleine Teilnehmerzahl mit einem (co)primären Endpunkt für Sicherheit und war nicht darauf ausgelegt, Wirksamkeit zu zeigen. Ergebnisse bezüglich der zahlreichen sekundären Endpunkte für Fatigue und Lebensqualität sind daher nur als explorativ zu betrachten. Auffällig ist die relativ große Zahl an sekundären Endpunkten, insbesondere zur Fatigue und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund der fehlenden hierarchischen Teststrategie einzelne Endpunkte nur zufällig positive Ergebnisse geliefert haben. So wird nicht erklärt, warum ein Effekt auf die FACIT, aber nicht auf die Chalder Fatigue Skala gezeigt werden konnte.

Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein Fragebogen mit 13 selbstberichteten Fragen, der die Müdigkeit und ihre Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten in den letzten sieben Tagen bewertet. Die Bewertung erfolgt auf einer vierstufigen Likert-Skala (4 = „überhaupt nicht müde“ bis 0 = „sehr müde“). Die Bewertung reicht von 0 bis 52 (gesund). Die 11-teilige Chalder Fatigue Skala (CFS) bewertet körperliche Müdigkeit (Fragen 1–7) und geistige Müdigkeit (Fragen 8–11), wobei 4 Antwortoptionen von „weniger“ bis „viel mehr“ zur Auswahl stehen. Die Bewertung reicht von 0 (gesund) bis 33. Es handelt sich bei beiden Fatigue Skalen um validierte Skalen. Im Gegensatz zur FACIT Skala prüft die Chalder Fatigue Skala auch geistige Müdigkeit. Ein Effekt darauf konnte nicht gezeigt werden.

Die Ergebnisse für Fatigue und Teilaspekte der Lebensqualität haben auch keine Auswirkungen auf die körperliche Belastbarkeit, abgebildet im 6MWT und assoziierten Borg-Skalen.

Auf Grund des erheblichen Multiplizitätsproblems, der unklaren Präspezifizierung und der oben beschriebenen Mängel mit der Cross-over-Auswertung können die Ergebnisse allenfalls als hypothesengenerierend gewertet werden.

Um belastbare Daten zur Wirksamkeit von BC007 zu erhalten ist eine größere randomisierte Studie notwendig, die die Ergebnisse zur Wirksamkeit bestätigt und auch die Frage der Langzeitwirksamkeit untersucht.

Wie diese Studie im Vergleich zu weiteren therapeutischen Ansätzen für PCS und der gescheiterten Studie von Berlin Cures GmbH (BLOC) einzuordnen ist, kann mangels Daten, die für einen Vergleich notwendig wären - detaillierte Einschlusskriterien und Ergebnisse stehen für BLOC nicht zur Verfügung- nicht bewertet werden.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 28.02.2025

GESCHZ 10-2025-5919

Klinische Prüfung zu BC 007 (Uniklinik Erlangen); hier mit Bezug zur ersten Auswertung (Preprint) vom 14.12.2024

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 51821#00001 / 11 BMG vom 11.02.2025

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf obigen Erlass berichten wir wie folgt:

Es wurden zwei Anträge auf Durchführung einer klinischen Prüfung mit dem Wirkstoff BC007 noch im Kontext der Richtlinie 2001/20/EG genehmigt (hierzu wurde berichtet). Beide Studien wurden im August bzw. September letzten Jahres beendet. Die Zusammenfassungen der Ergebnisse gemäß § 13 Abs. 9 GCP-V sind spätestens ein Jahr nach Beendigung der klinischen Prüfung beim BfArM einzureichen und liegen derzeit noch nicht vor.

Die vorgelegte Publikation beschreibt die Ergebnisse der reCOVer Studie mit BC007 (Rovunaptadin), einer prospektiven, explorativen, randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppel-blinden Phase IIa klinischen Studie im Cross-over Design (EudraCT-Nr 2022-001781-35). Es handelt sich um einen Vorabdruck, der bisher nicht von Experten begutachtet wurde. Ergänzendes Material und Tabellen, die in der Publikation teilweise referenziert werden, stehen nicht zur Verfügung.

Die Studie wurde zwischen dem 31.10.2023 und dem 12.06.2024 in der Abteilung für Augenheilkunde der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt.

Kurzbeschreibung:

Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden 30 Teilnehmer im Alter von 18 bis 80 Jahren mit GPCR-fAAb (functional autoantibodies targeting G-protein coupled receptors), deren PCS-Symptome ≥ 3 Monate nach PCR-bestätigten COVID-19 fortbestanden. Müdigkeit war das Hauptsymptom (Bell-Score ≤ 60) und die Patienten wiesen mindestens drei von acht definierten PCS-Symptomen auf. Zwischen den Teilnehmern der beiden Sequenzen im cross-over Design gab es keine wesentlichen Unterschiede.

Randomisierung

Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) im Rahmen eines Crossover-Designs entweder 1350 mg BC007 iv (Sequenz A) oder Placebo als 0,9 % NaCl iv (Sequenz B) an Tag 0 bzw. Tag 48 zugewiesen, mit einer Nachbeobachtungszeit von jeweils 28 Tagen.

Endpunkte

Primärer bzw. co-primärer Endpunkt war das Auftreten von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAEs) im Vergleich zwischen Sequenz A und B von Tag 0 bis Tag 28 bzw. Tag 0 bis Tag 70.

Der Behandlungseffekt von BC007 auf die selbstberichtete Müdigkeit und die selbstberichtete Lebensqualität wurde anhand der folgenden sekundären Endpunkte bewertet:

Die FACIT-Skala (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) und die Chalder Fatigue Skala (für Müdigkeit), die Bell-Skala und die Fatigue Severity Skala (FSS, für den Schweregrad der Müdigkeit), die Canadian Criteria (CCC, für das Vorliegen von myalgischer Enzephalomyelitis/chronischem Müdigkeitssyndrom (ME/CFS)), der SF-36-Fragebogen (für die Lebensqualität) und der 6MWT (6 minute walking test). Die BORG-Bewertungsskala für wahrgenommene Anstrengung bewertete die subjektiv wahrgenommene Anstrengung während des 6-Minuten-Gehtests, abgestuft von 6 (keine Anstrengung) bis 20 (maximale Anstrengung). Die BORG-Dyspnoe-Skala bewertete die subjektiv wahrgenommene Atemnot mit einer Punktzahl von 0 (keine) bis 10 (maximal). Die 5-item De Paul Symptom questionnaire -Post exertional Malaise short form (DSQ-PEM) wurde ebenfalls erhoben.

Bezüglich der zahlreichen sekundären/explorativen Endpunkte wurde weder ein Ranking noch eine andere Multiplizitätsstrategie eingeplant (s.u. *Methoden und Statistische Analyse*)

Für den Nachweis von GPCR-fAAb wurde ein Kardiomyozyten-Bioassay (CM) von G. Wallukat (Berlin Cures GmbH) durchgeführt.

Methoden und Statistische Analyse

Aus statistischer Sicht kann die Studie von Hohberger et al weder einen methodisch sauberen Nachweis einer Wirksamkeit von BC007 erbringen noch eine Erhöhung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen ausschließen. Die Ergebnisse dieser Studie sind allenfalls explorativ anzuerkennen. Eine weitere größere Studie müsste die von dieser Studie generierten Hypothesen überprüfen.

Der primäre Endpunkt der Studie war ein Sicherheitsendpunkt, das Auftreten mindestens einer behandlungsbedingten Nebenwirkung (TEAE). Hier wurde kein signifikanter Unterschied erkannt. Dies lässt allerdings nicht den Schluss zu, dass eine erhöhte Nebenwirkungsrate ausgeschlossen werden kann. Vielmehr erfahren in Periode 1 unter Behandlung mit BC007 ein mehr als doppelt so hoher Anteil von Patienten und Patientinnen eine TEAE, wobei die fehlende Signifikanz der geringen Fallzahl geschuldet ist. Analoges gilt für die weitere Auswertung der AEs pro Zeiteinheit.

Die Studie wurde als Cross-over-Studie angelegt, in der in der ersten Sequenz 14 Studienteilnehmende in Periode 1 mit der aktiven Behandlung und in Periode 2 mit Placebo behandelt werden. In der zweiten Sequenz erfolgt für 16 Studienteilnehmende der Behandlungsablauf umgekehrt. Die Autoren begründen die Anwendung eines Cross-overs durch eine verbesserte Studienteilnahme, da alle Studienteilnehmende die aktive Behandlung erhalten. Wegen eines möglichen Übertragungseffektes (carry-over) zwischen Periode 1 und 2 ist die Auswertung des vollen Cross-Overs (also beider Perioden) in vorliegendem Fall als zweifelhaft einzustufen, zumal Nebenwirkungen und Wirksamkeitseffekte nicht notwendigerweise ausschließlich unmittelbar erfolgen. Weiterhin schließen die Autoren laut Beschreibung in ihrer Auswertung nicht nur einen Carry-over-Effekt sondern auch einen Perioden-Effekt aus (wobei letzteres bei korrekter Auswertung allerdings nicht unbedingt nötig wäre). Auch erscheint der Ausschluss eines Periodeneffektes auf Grund von Nachwirkungen und Erinnerungen äußerst fragwürdig. Weiterhin ist die Beschreibung der Auswertung des Cross-Overs fehlerhaft oder zumindest ungenau.

Allerdings werten die Autoren auch lediglich die erste Periode aus, welche von einem Carry-Over (oder Periodeneffekt) unbeeinflusst ist, so für den primären Endpunkt.

Die Anzahl der nachfolgend untersuchten Wirksamkeitsparameter ist erheblich (mindestens 20 einschließlich aller Subskalen). Diese werden dann sowohl für die erste Periode als auch im Cross-Over ausgewertet. Damit ergibt sich ein erhebliches Multiplizitätsproblem. Eine Korrektur für multiples Testen der Wirksamkeitsparameter wurde allerdings weder eingeplant noch angewandt. Tabelle 2 stellt sowohl für die Auswertung in der ersten Periode also auch des Cross-Overs lediglich die Auswertung der Ergebnisse vor, die einen p-Wert unter der nominalen Signifikanzschwelle aufweisen, darunter einiger Subskalen des Fragebogens SF36. Dabei erscheint es im Übrigen fragwürdig, signifikante Subskalen hervorzustellen, wenn in der

Gesamtskala kein Unterschied gezeigt werden kann und potenziell ein positiver Effekt in einer Subskala durch einen negativen in einer anderen kompensiert werden kann.

Somit ist davon auszugehen, dass zumindest ein Teil der als signifikant gekennzeichneten Ergebnisse möglicherweise eine Zufallsbeobachtung darstellt. Eine nachträgliche Adjustierung für Multiplizität wäre nicht valide, da auf Grund der Vielzahl der Möglichkeiten hierfür datenbasiert entschieden werden kann. Selbst wenn aber von einer Spezifizierung der einfachsten und populärsten Methode, der Bonferroni-Korrektur ausgegangen werden könnte, so wäre lediglich von einem signifikanten Effekt in der Bell-Skala und der Vitalitäts-Skala des SF36 auszugehen, wobei letzteres auf Grund potenzieller Kompensationseffekt ohnehin fraglich erscheint. Die Ergebnisse der Auswertung des gesamten Cross-overs erscheinen auf Grund der erwähnten Mängel ohnehin fragwürdig.

Insgesamt weist die Studie erhebliche methodische Mängel auf und kann keinesfalls als konfirmatorischer Nachweis der beschriebenen Effekte betrachtet werden.

Auch erscheint die Schlussfolgerung, dass BC007 in Abwesenheit von schwerwiegenden Nebenwirkungen als „well tolerated“ bezeichnet werden kann auf Grund der geringen Fallzahl als nur bedingt begründet. Schwerwiegende, aber seltenere Nebenwirkungen könnten nicht von dieser Studie erfasst werden.

Sample size

Für diese erste explorative Pilotstudie wurde eine Stichprobengröße von $n=30$ als ausreichend erachtet, um Daten für eine nachfolgende Studie mit einer Effektgröße von 0,35 zu erhalten. Für konfirmatorische Aussagen erscheint diese Fallzahl aber eher als zu gering. Insbesondere kann der primäre Endpunkt mit dieser Fallzahl nur ungenügend ausgewertet werden.

Ergebnisse

(Co)Primärer Endpunkt:

Auftreten von therapiebedingten unerwünschten Nebenwirkungen (TEAEs) im Zeitraum von V2 (nach der 1. Behandlung) bis V7 (Tag 28) zwischen Sequenz A und Sequenz B bzw. im Zeitraum von V2 bis Tag 70:

Die Anzahl der Teilnehmer mit mindestens einer TEAE von Studienbeginn bis Tag 28 betrug jeweils sechs von 14 in Sequenz A (42,86 %) bzw. drei von 16 in Sequenz B (18,75 %). Das Konfidenzintervall (CI) des Unterschieds zwischen den beiden Sequenzen war -14,80 %; 63,02 %. Beim Vergleich dieser AE-Raten zwischen Sequenz A und Sequenz B wurde kein statistischer Unterschied festgestellt ($p=0,1299$, Poisson-Test).

Die Analyse des co-primären Endpunkts (d. h. TAE von V2 bis Tag 70) ergab, dass acht von 14 Teilnehmern in Sequenz A (57,14 %) und neun von 16 in Sequenz B (56,25 %) mindestens eine TEAE von Studienbeginn bis Tag 70 aufwiesen, was keinen signifikanten Unterschied ($p=0,1352$, CI 35-54 %; 37-32 %, Poisson-Test) darstellt.

Entsprechend seiner beschriebenen gerinnungshemmenden Wirkung erhöhte BC007 die aPTT 2 Stunden nach der Infusion in Sequenz B signifikant, jedoch nicht in Sequenz A (Wilcoxon-Test mit Vorzeichenrangfolge, $p=0,0026$). In Sequenz A wurde 2 Stunden nach der Placebo-Infusion ein signifikanter Anstieg der INR beobachtet (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben, $p=0,0010$). In beiden Sequenzen wurde keine Auswirkung auf den Quick-Wert beobachtet, dieser wurde jedoch 2 Stunden nach der Infusion nicht ausgewertet.

Sekundäre Endpunkte

BC007 zeigte bis zum 28. Tag laut Publikation eine signifikante Wirkung auf die selbstberichtete Erschöpfung (FACIT Fatigue Skala (Tabelle 2). Darüber hinaus wurde nach der Behandlung mit BC007 bis zum 28. Tag eine signifikante Verbesserung des Schweregrads der Erschöpfung beobachtet (Bell-Score, Fatigue Severity Skala FSS) (Tabelle 2). Unter Berücksichtigung der Unterschiede zwischen den Patienten zeigte die Crossover-Analyse eine signifikante Wirkung von BC007 auf die Müdigkeit (FACIT Fatigue Skala), den Schweregrad der Müdigkeit (Bell-Score) und auf die ME/CFS-Diagnose (CCC).

Die Behandlungseffekte von BC007 auf die Lebensqualität zeigten bis zum 28. Tag eine signifikant verbesserte Vitalität (SF36-Vitalität), allgemeine Gesundheit (SF36-allgemeine Gesundheit) und soziale Funktionsfähigkeit (SF36-soziale Funktionsfähigkeit) (Tabelle 2). Ein signifikanter Behandlungseffekt von BC007 wurde bis zum Tag 28 bei der Zusammenfassung der psychischen Komponente (SF36 MCS) beobachtet (Tabelle 2). Unter Berücksichtigung der Unterschiede zwischen den Patienten zeigte die Crossover-Analyse einen signifikanten Behandlungseffekt von BC007 auf die Vitalität (SF36-Vitalität) und die allgemeine Gesundheit (SF36-allgemeine Gesundheit, Tabelle 2). Ergebnisse für die Gesamtskala wurden nicht dargestellt, was wie oben unter Methodik beschrieben fragwürdig ist.

Table 2: Treatment effect of BC007.

Until day 28	Treatment effect with baseline	95% CI	SD	p-value	t-value
FACIT	2.91	0.17 - 5.65	1.38	0.0378	2.10
Bell	7.54	3.43 - 11.64	2.07	0.0004	3.64
FSS	-0.43	-0.75 - -0.11	0.16	0.0088	-2.66
SF36					
Vitality	6.65	3.38 - 9.93	1.65	0.0001	2.97
General health	4.86	1.04 - 8.67	1.92	0.0130	2.52
Social Functioning	6.46	0.31 - 12.61	3.10	0.0396	2.08
Mental component	2.73	0.19 - 5.28	1.28	0.0357	2.13
Crossover					
FACIT	2.73	0.92 - 4.54	0.92	0.0033	2.97
Bell	3.43	0.84 - 6.02	1.31	0.0097	2.61

CCC	-0.80	-1.58 - -0.01	0.40	0.0467	-1.99
SF36					
Vitality	3.29	0.53 - 6.05	1.40	0.0196	2.35
General health	3.41	0.81 - 6.00	1.32	0.0104	2.58

Ergebnisse für die Chalder Fatigue Skala wurden in der Publikation nicht dargestellt. Ebenso fehlen die Ergebnisse für DSQ-PEM, die Gehstrecke (6MWT) und die subjektive Bewertung des Belastungsniveaus und der Atemnot während des 6MWT (Borg-Skala). Es wird lediglich berichtet, dass für diese Endpunkte keine Behandlungseffekte gezeigt wurden.

Fazit laut Publikation

reCOVer zeigte, dass BC007 direkt nach der Behandlung eine erwartete gerinnungshemmende Wirkung zeigte. BC007 wurde von Patienten mit PCS gut vertragen, ohne dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in dieser kleinen Studie auftraten, und zeigte explorativ eine nominal signifikante Verbesserung der Müdigkeit in der FACIT Fatigue Skala, des Schweregrads der Müdigkeit (Bell-Score, Fatigue Severity Skala FS) und in Subskalen der Lebensqualität (SF36-Vitalität; SF36-allgemeine Gesundheit).

Es wurden keine Behandlungseffekte von BC007 auf die Chalder Fatigue Skala, DSQ-PEM, die Gehstrecke (6MWT) und die subjektive Bewertung des Belastungsniveaus und der Atemnot während des 6MWT (Borg-Skala) beobachtet.

Einordnung und Diskussion

Einschätzung der Studienpopulation

Der vorliegende Preprint der Studie beschreibt die Ergebnisse bei Patienten mit Post-COVID-Syndrom. Das Post-Covid-Syndrom oder kurz Post-COVID wird je nach Quelle (WHO, USA, UK, DE) im Detail unterschiedlich definiert. Dies ist zum Teil der Aktualität und der zeitnahen Anpassung der entsprechenden Leitlinien an neue wissenschaftliche Erkenntnisse geschuldet. In der AWMF-S1-Leitlinie „Long/Post-COVID“ wird unterschieden zwischen Long-COVID, d. h. dem Fortbestehen von Symptomen für 4 bis 12 Wochen nach einer akuten SARS-CoV-2-Infektion, und dem Post-COVID-19-Syndrom, bei dem Symptome länger als 12 Wochen nach der akuten Infektion bestehen und nicht durch andere Diagnosen erklärt werden können. Die Symptome können nach der akuten Infektion persistieren oder es können neue Symptome auftreten, die als Folge der SARS-CoV-2 Infektion verstanden werden. Dieser Unterscheidung folgt auch das RKI im „Informationsportal des RKI zu Long COVID“ (Stand 07.02.2025). In den FAQ des Informationsportals wird dagegen in Anlehnung an die Leitlinienempfehlung des britischen *National Institute for Health and Care* (NICE) und die Arbeitsdefinition der amerikanischen *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine* (NASAM) der Begriff „Long COVID“ für den gesamten Zeitraum nach der akuten Krankheitsphase verwendet (Stand 18.02.2025). In der Definition der NASAM (Stand Juli 2024) wird Long-COVID erstmals nicht

mehr anhand von Symptomen beschrieben, sondern hier wird Long-COVID als ein infektionsassoziierter chronischer Krankheitszustand verstanden, der mindestens ein Organsystem betrifft und für mindestens 3 Monate persistiert, rezidiert, remittiert oder progredient ist. Die WHO (Stand August 2023) definiert die Begriffe Long-COVID und Post-COVID als synonym und beschreibt, dass erwachsene Patienten in der Regel 3 Monate nach der Infektion persistierende oder neu aufgetretene Symptome aufweisen, die mindestens 2 Monate anhalten und nicht durch eine alternative Diagnose erklärt werden können. Die Definition der WHO wird derzeit überwiegend in wissenschaftlichen Publikationen verwendet. Auch die Europäische Kommission orientiert sich in ihrem *Network of Expertise on Long-COVID* an der WHO-Definition. Ein Vergleich mit den in der vorliegenden Studie verwendeten Ein-/Ausschlusskriterien für eine Post-COVID-Symptomatik zeigt, dass diese mit den zum Zeitpunkt der Patientenrekrutierung (Nov 2023 bis Juni 2024) aktuellen Kriterien der WHO übereinstimmen, so dass von einer repräsentativen Population ausgegangen werden kann. Die verfügbaren Informationen über die Patientenpopulation geben jedoch keinen Aufschluss darüber, ob die getesteten Symptome nicht auch durch alternative Diagnosen erklärt werden können.

Einschätzung der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wird die einmalige intravenöse Einmalgabe von 1350 mg BC007 im Vergleich zu Placebo im Cross-over Design über 28 (bzw. 70 Tage) untersucht. Einer der Gründe für die Wahl eines Cross-over Designs ist die Erhöhung der Therapietreue der Patienten. Die Studie hat allerdings eine kleine Teilnehmerzahl mit einem (co)primären Endpunkt für Sicherheit und war nicht darauf ausgelegt, Wirksamkeit zu zeigen. Ergebnisse bezüglich der zahlreichen sekundären Endpunkte für Fatigue und Lebensqualität sind daher nur als explorativ zu betrachten. Auffällig ist die relativ große Zahl an sekundären Endpunkten, insbesondere zur Fatigue und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund der fehlenden hierarchischen Teststrategie einzelne Endpunkte nur zufällig positive Ergebnisse geliefert haben. So wird nicht erklärt, warum ein Effekt auf die FACIT, aber nicht auf die Chalder Fatigue Skala gezeigt werden konnte.

Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein Fragebogen mit 13 selbstberichteten Fragen, der die Müdigkeit und ihre Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten in den letzten sieben Tagen bewertet. Die Bewertung erfolgt auf einer vierstufigen Likert-Skala (4 = „überhaupt nicht müde“ bis 0 = „sehr müde“). Die Bewertung reicht von 0 bis 52 (gesund). Die 11-teilige Chalder Fatigue Skala (CFS) bewertet körperliche Müdigkeit (Fragen 1–7) und geistige Müdigkeit (Fragen 8–11), wobei 4 Antwortoptionen von „weniger“ bis „viel mehr“ zur Auswahl stehen. Die Bewertung reicht von 0 (gesund) bis 33. Es handelt sich bei beiden Fatigue Skalen um validierte Skalen. Im Gegensatz zur FACIT Skala prüft die Chalder Fatigue Skala auch geistige Müdigkeit. Ein Effekt darauf konnte nicht gezeigt werden.

Die Ergebnisse für Fatigue und Teilaspekte der Lebensqualität haben auch keine Auswirkungen auf die körperliche Belastbarkeit, abgebildet im 6MWT und assoziierten Borg-Skalen.

Auf Grund des erheblichen Multiplizitätsproblems, der unklaren Präspezifizierung und der oben beschriebenen Mängel mit der Cross-over-Auswertung können die Ergebnisse allenfalls als hypothesengenerierend gewertet werden.

Um belastbare Daten zur Wirksamkeit von BC007 zu erhalten ist eine größere randomisierte Studie notwendig, die die Ergebnisse zur Wirksamkeit bestätigt und auch die Frage der Langzeitwirksamkeit untersucht.

Wie diese Studie im Vergleich zu weiteren therapeutischen Ansätzen für PCS und der gescheiterten Studie von Berlin Cures GmbH (BLOC) einzuordnen ist, kann mangels Daten, die für einen Vergleich notwendig wären - detaillierte Einschlusskriterien und Ergebnisse stehen für BLOC nicht zur Verfügung- nicht bewertet werden.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '113@bmg.bund.de' <113@bmg.bund.de>
'1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '11@bmg.bund.de'
<11@bmg.bund.de>; 1 BfArM <1@bfarm.de>; 3 BfArM
CC: <3@bfarm.de>; 4 BfArM <4@bfarm.de>; 6 BfArM
<6@bfarm.de>; 8 BfArM <8@bfarm.de>; 9 BfArM
<9@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]@bfarm.de>
Gesendet am: 06.04.2020 13:14:13
Betreff: Bericht: "Lagebild des Bundeskanzleramts zur Covid-19-Epidemie"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 06.04.2020

GESCHZ 4-2020-61695

Lagebild des Bundeskanzleramts zur Covid-19-Epidemie

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 113-42002-05 vom 01.04.20

Anlage: -1-

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In der Anlage übersendet das BfArM die Beiträge zum Lagebild des Bundeskanzleramtes.

Prof. Dr. Karl Broich

Ressort-„Reporting“ an das Bundeskanzleramt

Bis Dienstag, 7.4., 12 Uhr: Der Federführer (erstgenanntes Ressort) jeder Gruppe, die in der „Wer-macht-was-Liste“ genannt oder neu hinzugefügt wird, legt einen Fortschrittsbericht (**One-Pager**) mit folgender Untergliederung vor:

Berichtersteller: BMG, Beitrag BfArM

Thema/Frage:

Ausbau Testkapazitäten COVID19-AG-Tests sowie perspektivisch COVID19-AK-Tests.
Verfügbarkeit apparativer Testkapazitäten und von Test-Kits (FF BMG)

- Herausforderungen

Feststellung verfügbarer Testkapazitäten.

- Ziel

Ausweitung der verfügbaren zuverlässigen Testkapazitäten, Prüfung von Anfragen zu weiteren Entwicklungen, prioritäre Prüfung der Option von Sonderzulassungen.

- Was bisher erreicht wurde...

In Deutschland sind (DIMDI-Datenbank, Stand 31.03.2020) 76 Tests zum Nachweis von Corona-Viren angezeigt, davon 38 Antikörpertests und 38 Tests auf RNA/DNA. Weitere Produkte wurden in anderen Mitgliedstaaten angezeigt; hierzu liegen keine Zahlen vor. Dem BfArM liegen aktuell drei weitere Anträge auf eine Sonderzulassung von Covid-19 Tests vor. Zwei Anträge auf Sonderzulassung wurden bereits beschieden (Fa. Qiagen und Fa. Cepheid).

- Nächste Schritte

Kontinuierliche Fortsetzung der Beobachtung der Entwicklungen und der zeitnahen Prüfung der Option von Sonderzulassungen.

Berichterstatter: BMG, Beitrag BfArM

Thema/Frage:

Durchführung von Studien mit verschiedenen Behandlungsansätzen zur Therapieoptimierung, Medikation /Beatungsmanagement/u.s.w. (FF BMBF).

- Herausforderungen

Anfragen zur Durchführung klinischer Studien mit eventuell therapeutisch relevanten Ansätzen. Abstimmung Best Practice durch Mitwirkung im STAKOB/RKI.

- Ziel

Kurzfristige Genehmigung klinischer Studien mit Relevanz zur Therapie von COVID-19.

- Was bisher erreicht wurde...

Das BfArM ist an den Diskussionen im STAKOB/RKI beteiligt und unterstützt die Entwicklung von Studienprogrammen zu medikamentösen Therapien und auch zur Therapieoptimierung, beispielsweise durch Multiarmstudien im Rahmen von nationalen und europäischen wissenschaftlichen Beratungsverfahren. Diese werden im Rahmen des derzeitigen SARS-CoV-Ausbruchs kostenfrei und sehr kurzfristig durchgeführt.

- Nächste Schritte

Arzneimittel:

Fortsetzung der prioritären Maßnahmen

Medizinprodukte:

Sonderzulassungen nicht normkonformer und wenig geprüfter Beatmungsgeräte werden nach dem aktuellen Kenntnisstand und unter Berücksichtigung der aktuellen Versorgungssituation bei Beatmungsgeräten in Deutschland in Abstimmung mit den einschlägigen medizinischen Fachgesellschaften und Normungsgremien nicht als sinnvoll angesehen. Zur Vorbereitung auf mögliche andere Krisen- und Bedarfssituationen und diesbezügliche Lösungsansätze befasst sich das BfArM auch mit Aspekten der Geräte- bzw. Genehmigungsseite nicht normkonformer Beatmungsgeräte, um für eventuelle weitere Entwicklungen vorbereitet zu sein. In diesem Zusammenhang beabsichtigen wir, im Rahmen eines kurzfristig zu initiiierenden Forschungsprojektes mit der RWTH Aachen entsprechende Parameter aus ingenieurwissenschaftlicher wie medizinischer Seite analysieren und bewerten zu lassen.

Berichterstatter: BMG, Beitrag BfArM

Thema/Frage:

Entwicklung spezifischer Medikamente /Projektförderung [FF BMBF].

- Herausforderungen

Mitgestaltung der gezielten Entwicklung bzw. Anwendung spezifischer Medikamente

- Ziel

Koordination der prioritären Genehmigung klinischer Studien durch das BfArM und die beteiligten Ethik-Kommissionen. Mitgestaltung und Vernetzung der Aktivitäten national, in der Europäischen Union und im Austausch mit der WHO.

- Was bisher erreicht wurde...

Das BfArM beteiligt sich auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene (z. B. COVID-19 Emergency Task Force der EMA, WHO) aktiv an den wissenschaftlichen Diskussionen zu Entwicklungen von Arzneimitteln für die Prophylaxe und Therapie von COVID-19-Erkrankungen. Im Verfahren der zentralen Zulassung von Remdesivir bei der EMA hat Deutschland in einem multinationalen Team die Rapporteurschaft übernommen.

Das BfArM bearbeitet sehr kurzfristig die Anträge auf Genehmigung klinischer Studien mit Wirkstoffen, in denen therapeutische Ansätze zur Behandlung von COVID-19 untersucht werden. Es wurden bereits drei Studien mit Remdesivir, drei Studien mit Hydroxychloroquin sowie eine Studie mit der Anwendung eines rekombinanten Angiotensin-Converting-Enzym genehmigt. Weitere Anträge sind in Bearbeitung oder wurden angekündigt (aktuell ca. zehn). Es wird derzeit ein Härtefallprogramm mit Remdesivir genehmigt/angezeigt und ein weiteres Härtefallprogramm befindet sich in der Bearbeitung (Solnatide).

- Nächste Schritte

Fortsetzung der prioritären Maßnahmen.

Berichterstatter: BMG, BfArM – ergänzender Beitrag

Thema/Frage:

Aufgabenbereich Monitoring - Beschaffungslage kritische medizinische Produktgruppen

Aufgabenbereich Medizin - Beschaffung kritischer medizinischer Produktgruppen

- Herausforderungen

Engpässe von Arzneimitteln und Medizinprodukten durch Einschränkungen der Lieferketten

- Ziel

Monitoring der Situation bei Arzneimitteln und Austausch mit den Fachkreisen zur Identifizierung und – soweit möglich – Minimierung versorgungsrelevanter Engpässe.

- Was bisher erreicht wurde...

Arzneimittel

Das BfArM erstellt in enger Zusammenarbeit mit den medizinischen Fachgesellschaften, dem Jour Fixe Liefer- und Versorgungsengpässe und weiteren Stakeholdern eine konsolidierte Liste der unverzichtbaren Arzneimittel in der intensivmedizinischen Behandlung von Covid-19-Patientinnen und Patienten erarbeitet und der potentielle Mehrbedarf ermittelt. Parallelbeschaffungen sollen minimiert (zentral durch den Bund und zusätzlich durch die Kliniken) und die reguläre Arzneimittelversorgung sichergestellt werden. Das BfArM wertet eingehende Lieferengpassmeldungen auf Covid-19-Relevanz aus. Aktuell gehen viele Meldungen mit der Begründung einer deutlich gestiegenen Nachfrage ein (Bevorratung durch Großhandel und Patienten). Akute Covid-19-induzierte Versorgungsengpässe mit versorgungsrelevanten Arzneimitteln liegen derzeit noch nicht vor. Es ist aber davon auszugehen, dass sich die Versorgungslage weiter anspannen wird. Die Wirksamkeit der allgemeinen Anordnung des BfArM zur Kontingentierung wird über den Jour Fixe monitoriert.

Medizinprodukte

Beim BfArM sind bisher 43 Anträge auf Sonderzulassung für Atemschutzmasken (medizinische sowie FFP-Masken) eingegangen (Stand 02.04.2020). Die Anträge werden nach internen Kriterien geprüft (u.a. auf Erfüllung internationaler Normen). Die Adressen der Antragsteller positiv beschiedener Anträge können auf Anfrage herausgegeben werden. Potenzielle Importeure und Hersteller von Atemschutzmasken, Desinfektionsmitteln (sofern sie als Medizinprodukte in Verkehr gebracht werden sollen) Schutzkleidung u. Ä. werden vom BfArM hinsichtlich der Möglichkeiten für das Inverkehrbringen und Herstellen beraten. Hinweise auf Möglichkeiten des Inverkehrbringens und der Wiederaufbereitung werden vom BfArM veröffentlicht.

- Nächste Schritte

Fortsetzung der prioritären Aktivitäten.

Berichterstatter: BMG, BfArM – ergänzender Beitrag

Thema/Frage:

Aufgabenbereich Europa / Internationales

- Herausforderungen

Koordination der COVID-19 bezogenen Aktivitäten mit Bezug zu Arzneimitteln oder Medizinprodukten auf europäischer und internationaler Ebene

- Ziel

Effektive Nutzung der in den Netzwerken verfügbaren Ressourcen und gezielte thematische Verwendung

- Was bisher erreicht wurde...

Das BfArM arbeitet auf europäischer Ebene eng mit der europäischen Arzneimittelagentur EMA sowie den anderen nationalen Behörden der EU (Heads of Medicines Agencies Network) zusammen, um zum einen die Arzneimittelversorgung engmaschig zu beobachten und (COVID-19 bezogene) Liefer- und Versorgungsengpässe mit Arzneimitteln und Medizinprodukten (Schutzausrüstung, Masken, etc.) zu vermeiden. In diesem Netzwerk findet ein kontinuierlicher Austausch zur aktuellen Versorgungssituation statt, um mögliche Lieferengpässe frühzeitig zu identifizieren, Ursachen zu ermitteln und Maßnahmen zu erarbeiten. Dazu stehen die nationalen Behörden, vertreten u.a. durch das BfArM, auch über die EU Executive Steering Group unter Federführung der Europäischen Kommission aktuell im wöchentlichen Austausch mit den Pharmaverbänden, um sich frühzeitig abzeichnenden Versorgungsengpässen und deren Ursachen zu widmen und mögliche regulatorische Maßnahmen (wie Hinweise zur rationalen Arzneimittelabgabe etc.; Beschleunigung bzw. Priorisierungen von Zulassungsverfahren) bzw. Empfehlungen weitestgehend harmonisiert abzustimmen.

Zum anderen ist das BfArM in wissenschaftlichen Gremien z. B. zur Entwicklung von Behandlungsoptionen bei der WHO, der EMA u. a. mit seiner Expertise vertreten. Aktuell hat das BfArM, zusammen mit Österreich, die Rapporteurschaft, also die federführende Bewertung, für ein im zentralen Zulassungsverfahren befindlichen Wirkstoff zur Behandlung von COVID-19 (Wirkstoff Remdesivir) übernommen (s. a. unter Thema Entwicklung spezifischer Medikamente). Darüber hinaus hat das BfArM im europäischen Netzwerk die Bereitschaft signalisiert, bei der Bearbeitung von laufenden Verfahren die anderen Behörden fachlich zu unterstützen bzw. weitere Zulassungsverfahren federführend zu übernehmen, falls die Kapazitäten hierfür in anderen EU-Ländern aktuell nicht in erforderlichem Maß gegeben sind.

- Nächste Schritte

Fortsetzung der prioritären Aktivitäten



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL

+49 (0)228 99 307-3219

FAX

+49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL

leitung@bfarm.de

INTERNET

www.bfarm.de

Bonn, 06.04.2020

GESCHZ

4-2020-61695

Lagebild des Bundeskanzleramts zur Covid-19-Epidemie

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 113-42002-05 vom 01.04.20

Anlage: -1-

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In der Anlage übersendet das BfArM die Beiträge zum Lagebild des Bundeskanzleramtes.

Prof. Dr. Karl Broich

Ressort-„Reporting“ an das Bundeskanzleramt

Bis Dienstag, 7.4., 12 Uhr: Der Federführer (erstgenanntes Ressort) jeder Gruppe, die in der „Wer-macht-was-Liste“ genannt oder neu hinzugefügt wird, legt einen Fortschrittsbericht (**One-Pager**) mit folgender Untergliederung vor:

Berichterstatter: BMG, Beitrag BfArM

Thema/Frage:

Ausbau Testkapazitäten COVID19-AG-Tests sowie perspektivisch COVID19-AK-Tests.
Verfügbarkeit apparativer Testkapazitäten und von Test-Kits (FF BMG)

- Herausforderungen

Feststellung verfügbarer Testkapazitäten.

- Ziel

Ausweitung der verfügbaren zuverlässigen Testkapazitäten, Prüfung von Anfragen zu weiteren Entwicklungen, prioritäre Prüfung der Option von Sonderzulassungen.

- Was bisher erreicht wurde...

In Deutschland sind (DIMDI-Datenbank, Stand 31.03.2020) 76 Tests zum Nachweis von Corona-Viren angezeigt, davon 38 Antikörpertests und 38 Tests auf RNA/DNA. Weitere Produkte wurden in anderen Mitgliedstaaten angezeigt; hierzu liegen keine Zahlen vor. Dem BfArM liegen aktuell drei weitere Anträge auf eine Sonderzulassung von Covid-19 Tests vor. Zwei Anträge auf Sonderzulassung wurden bereits beschieden (Fa. Qiagen und Fa. Cepheid).

- Nächste Schritte

Kontinuierliche Fortsetzung der Beobachtung der Entwicklungen und der zeitnahen Prüfung der Option von Sonderzulassungen.

Berichterstatter: BMG, Beitrag BfArM

Thema/Frage:

Durchführung von Studien mit verschiedenen Behandlungsansätzen zur Therapieoptimierung, Medikation /Beatungsmanagement/u.s.w. (FF BMBF).

- Herausforderungen

Anfragen zur Durchführung klinischer Studien mit eventuell therapeutisch relevanten Ansätzen. Abstimmung Best Practice durch Mitwirkung im STAKOB/RKI.

- Ziel

Kurzfristige Genehmigung klinischer Studien mit Relevanz zur Therapie von COVID-19.

- Was bisher erreicht wurde...

Das BfArM ist an den Diskussionen im STAKOB/RKI beteiligt und unterstützt die Entwicklung von Studienprogrammen zu medikamentösen Therapien und auch zur Therapieoptimierung, beispielsweise durch Multiarmstudien im Rahmen von nationalen und europäischen wissenschaftlichen Beratungsverfahren. Diese werden im Rahmen des derzeitigen SARS-CoV-Ausbruchs kostenfrei und sehr kurzfristig durchgeführt.

- Nächste Schritte

Arzneimittel:

Fortsetzung der prioritären Maßnahmen

Medizinprodukte:

Sonderzulassungen nicht normkonformer und wenig geprüfter Beatmungsgeräte werden nach dem aktuellen Kenntnisstand und unter Berücksichtigung der aktuellen Versorgungssituation bei Beatmungsgeräten in Deutschland in Abstimmung mit den einschlägigen medizinischen Fachgesellschaften und Normungsgremien nicht als sinnvoll angesehen. Zur Vorbereitung auf mögliche andere Krisen- und Bedarfssituationen und diesbezügliche Lösungsansätze befasst sich das BfArM auch mit Aspekten der Geräte- bzw. Genehmigungsseite nicht normkonformer Beatmungsgeräte, um für eventuelle weitere Entwicklungen vorbereitet zu sein. In diesem Zusammenhang beabsichtigen wir, im Rahmen eines kurzfristig zu initiiierenden Forschungsprojektes mit der RWTH Aachen entsprechende Parameter aus ingenieurwissenschaftlicher wie medizinischer Seite analysieren und bewerten zu lassen.

Berichterstatter: BMG, Beitrag BfArM

Thema/Frage:

Entwicklung spezifischer Medikamente /Projektförderung [FF BMBF].

- Herausforderungen

Mitgestaltung der gezielten Entwicklung bzw. Anwendung spezifischer Medikamente

- Ziel

Koordination der prioritären Genehmigung klinischer Studien durch das BfArM und die beteiligten Ethik-Kommissionen. Mitgestaltung und Vernetzung der Aktivitäten national, in der Europäischen Union und im Austausch mit der WHO.

- Was bisher erreicht wurde...

Das BfArM beteiligt sich auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene (z. B. COVID-19 Emergency Task Force der EMA, WHO) aktiv an den wissenschaftlichen Diskussionen zu Entwicklungen von Arzneimitteln für die Prophylaxe und Therapie von COVID-19-Erkrankungen. Im Verfahren der zentralen Zulassung von Remdesivir bei der EMA hat Deutschland in einem multinationalen Team die Rapporteurschaft übernommen.

Das BfArM bearbeitet sehr kurzfristig die Anträge auf Genehmigung klinischer Studien mit Wirkstoffen, in denen therapeutische Ansätze zur Behandlung von COVID-19 untersucht werden. Es wurden bereits drei Studien mit Remdesivir, drei Studien mit Hydroxychloroquin sowie eine Studie mit der Anwendung eines rekombinanten Angiotensin-Converting-Enzym genehmigt. Weitere Anträge sind in Bearbeitung oder wurden angekündigt (aktuell ca. zehn). Es wird derzeit ein Härtefallprogramm mit Remdesivir genehmigt/angezeigt und ein weiteres Härtefallprogramm befindet sich in der Bearbeitung (Solnatide).

- Nächste Schritte

Fortsetzung der prioritären Maßnahmen.

Berichterstatter: BMG, BfArM – ergänzender Beitrag

Thema/Frage:

Aufgabenbereich Monitoring - Beschaffungslage kritische medizinische Produktgruppen

Aufgabenbereich Medizin - Beschaffung kritischer medizinischer Produktgruppen

- Herausforderungen

Engpässe von Arzneimitteln und Medizinprodukten durch Einschränkungen der Lieferketten

- Ziel

Monitoring der Situation bei Arzneimitteln und Austausch mit den Fachkreisen zur Identifizierung und – soweit möglich – Minimierung versorgungsrelevanter Engpässe.

- Was bisher erreicht wurde...

Arzneimittel

Das BfArM erstellt in enger Zusammenarbeit mit den medizinischen Fachgesellschaften, dem Jour Fixe Liefer- und Versorgungsengpässe und weiteren Stakeholdern eine konsolidierte Liste der unverzichtbaren Arzneimittel in der intensivmedizinischen Behandlung von Covid-19-Patientinnen und Patienten erarbeitet und der potentielle Mehrbedarf ermittelt. Parallelbeschaffungen sollen minimiert (zentral durch den Bund und zusätzlich durch die Kliniken) und die reguläre Arzneimittelversorgung sichergestellt werden. Das BfArM wertet eingehende Lieferengpassmeldungen auf Covid-19-Relevanz aus. Aktuell gehen viele Meldungen mit der Begründung einer deutlich gestiegenen Nachfrage ein (Bevorratung durch Großhandel und Patienten). Akute Covid-19-induzierte Versorgungsengpässe mit versorgungsrelevanten Arzneimitteln liegen derzeit noch nicht vor. Es ist aber davon auszugehen, dass sich die Versorgungslage weiter anspannen wird. Die Wirksamkeit der allgemeinen Anordnung des BfArM zur Kontingentierung wird über den Jour Fixe monitoriert.

Medizinprodukte

Beim BfArM sind bisher 43 Anträge auf Sonderzulassung für Atemschutzmasken (medizinische sowie FFP-Masken) eingegangen (Stand 02.04.2020). Die Anträge werden nach internen Kriterien geprüft (u.a. auf Erfüllung internationaler Normen). Die Adressen der Antragsteller positiv beschiedener Anträge können auf Anfrage herausgegeben werden. Potenzielle Importeure und Hersteller von Atemschutzmasken, Desinfektionsmitteln (sofern sie als Medizinprodukte in Verkehr gebracht werden sollen) Schutzkleidung u. Ä. werden vom BfArM hinsichtlich der Möglichkeiten für das Inverkehrbringen und Herstellen beraten. Hinweise auf Möglichkeiten des Inverkehrbringens und der Wiederaufbereitung werden vom BfArM veröffentlicht.

- Nächste Schritte

Fortsetzung der prioritären Aktivitäten.

Berichterstatter: BMG, BfArM – ergänzender Beitrag

Thema/Frage:

Aufgabenbereich Europa / Internationales

- Herausforderungen

Koordination der COVID-19 bezogenen Aktivitäten mit Bezug zu Arzneimitteln oder Medizinprodukten auf europäischer und internationaler Ebene

- Ziel

Effektive Nutzung der in den Netzwerken verfügbaren Ressourcen und gezielte thematische Verwendung

- Was bisher erreicht wurde...

Das BfArM arbeitet auf europäischer Ebene eng mit der europäischen Arzneimittelagentur EMA sowie den anderen nationalen Behörden der EU (Heads of Medicines Agencies Network) zusammen, um zum einen die Arzneimittelversorgung engmaschig zu beobachten und (COVID-19 bezogene) Liefer- und Versorgungsengpässe mit Arzneimitteln und Medizinprodukten (Schutzausrüstung, Masken, etc.) zu vermeiden. In diesem Netzwerk findet ein kontinuierlicher Austausch zur aktuellen Versorgungssituation statt, um mögliche Lieferengpässe frühzeitig zu identifizieren, Ursachen zu ermitteln und Maßnahmen zu erarbeiten. Dazu stehen die nationalen Behörden, vertreten u.a. durch das BfArM, auch über die EU Executive Steering Group unter Federführung der Europäischen Kommission aktuell im wöchentlichen Austausch mit den Pharmaverbänden, um sich frühzeitig abzeichnenden Versorgungsengpässen und deren Ursachen zu widmen und mögliche regulatorische Maßnahmen (wie Hinweise zur rationalen Arzneimittelabgabe etc.; Beschleunigung bzw. Priorisierungen von Zulassungsverfahren) bzw. Empfehlungen weitestgehend harmonisiert abzustimmen.

Zum anderen ist das BfArM in wissenschaftlichen Gremien z. B. zur Entwicklung von Behandlungsoptionen bei der WHO, der EMA u. a. mit seiner Expertise vertreten. Aktuell hat das BfArM, zusammen mit Österreich, die Rapporteurschaft, also die federführende Bewertung, für ein im zentralen Zulassungsverfahren befindlichen Wirkstoff zur Behandlung von COVID-19 (Wirkstoff Remdesivir) übernommen (s. a. unter Thema Entwicklung spezifischer Medikamente). Darüber hinaus hat das BfArM im europäischen Netzwerk die Bereitschaft signalisiert, bei der Bearbeitung von laufenden Verfahren die anderen Behörden fachlich zu unterstützen bzw. weitere Zulassungsverfahren federführend zu übernehmen, falls die Kapazitäten hierfür in anderen EU-Ländern aktuell nicht in erforderlichem Maß gegeben sind.

- Nächste Schritte

Fortsetzung der prioritären Aktivitäten

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; 'COVID-19-vaccines@bmg.bund.de' <COVID-19-vaccines@bmg.bund.de>
CC: 1 BMG <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
Gesendet am: 22.03.2022 18:09:37
Betreff: Bericht: "Leitfaden mit Hinweisen für medizinische Fachkreise zur Anwendung von zentral beschafften nicht zugelassenen und zugelassenen Arzneimitteln gegen COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 22.03.2022

GESCHZ 3.01-2022-15204

Leitfaden mit Hinweisen für medizinische Fachkreise zur Anwendung von zentral beschafften nicht zugelassenen und zugelassenen Arzneimitteln gegen COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 11 BMG vom 21.03.2022

Anlagen: - 2 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Anbei senden wir Ihnen unsere Änderungsvorschläge für den überarbeiteten „Leitfaden mit Hinweisen für medizinische Fachkreise zur Anwendung der zentral beschafften nicht zugelassenen und zugelassenen Arzneimittel“. Diese beziehen sich im Wesentlichen auf die Ergänzung einer Information zu den Hinweisen für die Anwenderinnen und Anwender, die sich aus dem Lagevrio MedBVSV Verfahren ergeben haben. In der Anlage übermitteln wir Ihnen den Leitfaden mit den vom BfArM vorgeschlagenen Ergänzungen im Änderungsmodus.

Im Anhang „Übersicht zentral beschaffter Arzneimittel“ wurden außerdem die Anwendungsgebiete entsprechend der zugelassenen oder über MedBVSV bestimmten Indikationen der oralen antiviralen Arzneimittel angepasst.

Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 22.03.2022

GESCHZ 3.01-2022-15204

Leitfaden mit Hinweisen für medizinische Fachkreise zur Anwendung von zentral beschafften nicht zugelassenen und zugelassenen Arzneimitteln gegen COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 11 BMG vom 21.03.2022

Anlagen: - 2 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Anbei senden wir Ihnen unsere Änderungsvorschläge für den überarbeiteten „Leitfaden mit Hinweisen für medizinische Fachkreise zur Anwendung der zentral beschafften nicht zugelassenen und zugelassenen Arzneimittel“. Diese beziehen sich im Wesentlichen auf die Ergänzung einer Information zu den Hinweisen für die Anwenderinnen und Anwender, die sich aus dem Lagevrio MedBVS Verfahren ergeben haben. In der Anlage übermitteln wir Ihnen den Leitfaden mit den vom BfArM vorgeschlagenen Ergänzungen im Änderungsmodus.

Im Anhang „Übersicht zentral beschaffter Arzneimittel“ wurden außerdem die Anwendungsgebiete entsprechend der zugelassenen oder über MedBVS bestimmten Indikationen der oralen antiviralen Arzneimittel angepasst.

Prof. Dr. Karl Broich

Hinweise für medizinische Fachkreise zur Anwendung von zentral beschafften nicht zugelassenen und zugelassenen Arzneimitteln gegen COVID-19

I. Zentral beschaffte Arzneimittel gegen COVID-19 (außer Impfstoffe)

Über das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) wurden im Rahmen der COVID-19-Pandemie verschiedene zugelassene und aussichtsreiche nicht zugelassene Arzneimittel auf der Grundlage der Medizinischer Bedarf Versorgungssicherstellungsverordnung (MedBVS) beschafft und bereitgestellt (s. Anhang).

Bei der Anwendung der zentral beschafften Arzneimittel sind die durch die zuständigen Bundesoberbehörden bereitgestellten Informationen und Informationsblätter für Fachkreise und Patientinnen und Patienten bzw. Produktinformationstexte zu beachten (www.pei.de/coronavirus-biomedizinische-arzneimittel; <https://www.bfarm.de/covid-19-arzneimittel.html>).

Gelöscht: aussichtsreiche

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

II. Bezugswege

Die Bezugs- bzw. Vertriebswege für die zentral beschafften Arzneimittel unterscheiden sich, je nach Art und Anwendung der Arzneimittel. Für den Bezug und die Anwendung gelten grundsätzlich die Regelungen in der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 vom 4. Januar 2022 (BAnz AT 14.01.2022 B2).

Kommentiert [A1]: Verkündung einer Aktualisierung am 18. März geplant.

Arzneimittel mit monoklonalen Antikörpern

Arzneimittel mit monoklonalen Antikörpern werden von einem zentralen Lager des Bundes an Apotheken von Universitätskliniken und Behandlungszentren des Ständigen Arbeitskreises der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (STAKOB) geliefert (Sternapotheken) und von dort an weitere Apotheken verteilt (Satellitenapotheken). Die mit der Lagerung, Verteilung und Abgabe beauftragten Krankenhausapotheken handeln als beauftragte Stellen des BMG nach § 2 Absatz 1 MedBVS.

Nach Verschreibung durch eine Ärztin oder einen Arzt können Apotheken die Arzneimittel bei den benannten Krankenhausapotheken anfordern. Die Bezugsadressen der beauftragten Stellen finden sich unter folgender Internetseite: www.rki.de/covid-19-arzneimittelbevorratung

Feldfunktion geändert

Nicht zugelassene Arzneimittel mit monoklonalen Antikörpern dürfen nur nach vorheriger Abgabe einer Verpflichtungserklärung zur Meldung von unerwünschten Ereignissen und zur Dokumentation der Behandlung durch die Ärztinnen und Ärzte an das Bundesministerium für Gesundheit bezogen und angewendet werden. Näheres ist in Nummer 1.4 der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 vom 4. Januar 2022 (BAnz AT 14.01.2022 B2) geregelt.

Orale, antivirale Arzneimittel

Orale, antivirale Arzneimittel werden durch die pharmazeutischen Unternehmer direkt an den pharmazeutischen Großhandel ausgeliefert. Sie können daher bei Vorlage einer ärztlichen Verordnung durch die Apotheken regulär beim Großhandel bestellt werden.

Sobald der Patientin oder dem Patienten ein positiver Corona-Schnelltest vorliegt, sollten sie, sofern sie nicht bereits vor Ort in der Praxis der sie behandelnden Ärztin oder des sie behandelnden Arztes sind, diese kontaktieren (ggf. auch telefonisch oder elektronisch) und über das positive Testergebnis informieren. Die Ärztin oder der Arzt kann die Verordnung, nach patientenindividueller Abwägung, ausstellen und übermittelt diese direkt an eine Apotheke. Zudem klärt die Ärztin oder der Arzt die Patientin oder den Patienten über die Wirkungsweise des Arzneimittels und mögliche Risiken auf und initiiert (sofern bisher nur ein Schnelltest vorliegt) eine PCR-Testung der Patientin oder des Patienten.

Die Apotheken dürfen die Arzneimittel nur bei Vorliegen einer ärztlichen Verschreibung beim Großhandel bestellen und an Patientinnen und Patienten abgeben. Eine Bestellung auf Vorrat ist weder für Apotheken noch für Ärztinnen und Ärzte zulässig.

Geht beim Großhandel die Bestellung einer Apotheke ein, hat der Großhandel das Arzneimittel unverzüglich an die bestellende Apotheke zu liefern.

Die Apotheke hat das Arzneimittel unverzüglich (grundsätzlich per Botendienst) an die Patientin oder den Patienten abzugeben. Bei nicht zugelassenen Arzneimitteln sind durch die Apotheken zusätzlich die Hinweise für die Anwenderinnen und Anwender auszudrucken und dem Arzneimittel beizulegen, die durch die zuständigen Bundesoberbehörden bereit gestellt werden (<https://www.bfarm.de/covid-19-arzneimittel.html>; www.pei.de/coronavirus-biomedizinische-arzneimittel).

III. Aufklärung, Einwilligung und Dokumentation

Nicht zugelassene Arzneimittel

Bei der Anwendung eines nicht zugelassenen Arzneimittels im Einzelfall handelt es sich um einen sogenannten individuellen Heilversuch, über den die behandelnde Ärztin bzw. der behandelnde Arzt im Rahmen der Therapiefreiheit mit Zustimmung der Patientin bzw. des Patienten oder eines hierzu Berechtigten entscheidet. Die Anwendung eines nicht zugelassenen Arzneimittels geht mit besonderen Sorgfaltspflichten einher.

Neben den allgemeinen Aufklärungspflichten nach § 630e Bürgerliches Gesetzbuch (BGB) muss die behandelnde Ärztin bzw. der behandelnde Arzt die Patientin bzw. den Patienten bei einem individuellen Heilversuch auch umfassend über die fehlende Zulassung, die ungewissen Erfolgsaussichten und die bisher unbekannten Risiken der Behandlung aufklären. Bei Verwendung einer Vorlage für die Aufklärung über einen individuellen Heilversuch ist zu berücksichtigen, dass die Aufklärung gemäß § 630e Absatz 2 Satz 1 Nummer 1 BGB grundsätzlich mündlich zu erfolgen

Feldfunktion geändert

Kommentiert [A2]: Die „Hinweise für die Anwenderinnen und Anwender“ wurden vor dem Hintergrund des medBVS Verfahrens zu dem noch nicht zugelassenen Arzneimittel Lagevrio hier angebracht, da diese Informationen ausdrücklich durch Apotheken ausgedruckt und an AnwenderInnen mitgegeben werden sollten. Auf den Seiten des PEI konnte analog dazu keine zutreffende Information zugeordnet werden bzw. scheint derzeit kein Eintrag zuzutreffen. Ggf. prüfen/löschen.

hat und nicht durch Schriftstücke ersetzt werden kann. Gleichwohl lässt das Gesetz die ergänzende Bezugnahme auf Unterlagen zu, die der Patientin bzw. dem Patienten in Textform zur Verfügung zu stellen sind.

Für die Einwilligung der Patientin bzw. des Patienten zu einem individuellen Heilversuch gelten die allgemein für die Einwilligung zur Durchführung einer medizinischen Maßnahme geltenden Grundsätze (§ 630d BGB).

Für die Dokumentation des individuellen Heilversuchs gelten die allgemeinen Grundsätze (§ 630f BGB). Ärztliche Personen oder Einrichtungen, die eine Behandlung mit den zentral beschafften Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern durchführen, melden dem PEI jeweils zum 3.

Werktag eines Monats die Anzahl der durchgeführten Behandlungen. Näheres kann Nummer 1.5 der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 vom 4. Januar 2022 (BAnz AT 14.01.2022 B2) entnommen werden.

Zugelassene Arzneimittel

Für zugelassene Arzneimittel gelten die üblichen rechtlichen Vorgaben zur Aufklärung, Einwilligung und Dokumentation.

IV. Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)

Ärztinnen und Ärzte sowie Apothekerinnen und Apotheker haben standesrechtliche Verpflichtungen zur Meldung des Verdachts einer UAW gegenüber der jeweiligen Arzneimittelkommission (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft beziehungsweise Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker), die mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bzw. dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Informationen zu UAW austauschen.

Hinweise zur Dokumentation von UAW nicht zugelassener Arzneimittel mit monoklonalen Antikörpern

Das PEI stellt einen Meldebogen zur Dokumentation von UAW dieser Arzneimittel zur Verfügung (www.pei.de/coronavirus-biomedizinische-arzneimittel).

Bei aufgetretenen unerwünschten Ereignissen oder Produktreklamationen sollte umgehend das PEI unter folgender Adresse informiert bzw. kontaktiert werden:

Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen
Tel: +49 6103 77 8181
E-Mail: CoV2MAB@pei.de
Fax: +49 6103 77 1263
Website: www.pei.de

Hinweise zur Dokumentation UAW nicht zugelassener oraler, antiviraler Arzneimittel

Bei aufgetretenen unerwünschten Ereignissen oder Produktreklamationen sollte umgehend das BfArM unter folgender Adresse informiert bzw. kontaktiert werden:

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risiken-melden/_node.html

Zugelassene Arzneimittel

Für zugelassene Arzneimittel gelten die üblichen Vorgaben zur Dokumentation und Meldung von UAW. Ein Leitfaden zur Meldung von UAW befindet sich auf der Webseite der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):
<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/>

Feldfunktion geändert

IV. Empfehlungen für die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt

Für die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt empfiehlt sich vor allem bei nicht zugelassenen Arzneimitteln gegebenenfalls eine Abstimmung mit dem **STAKOB Infektiologie-Beratungsnetzwerk**, ob die ausgewählte Therapie im konkreten Einzelfall in Betracht gezogen werden sollte. Außerdem wird empfohlen:

- ✓ eine **regelmäßige Prüfung möglicher Alternativen**, falls zugelassene Arzneimittel oder andere therapeutische Methoden verfügbar sind oder werden, die zur Behandlung geeignet bzw. noch nicht ausgeschöpft sind.
- ✓ eine **besonders sorgfältige Aufklärung** über die fehlende Zulassung, die ungewissen Erfolgsaussichten und bekannte oder vermutete Nebenwirkungen mit Hinweis auf noch unbekannte Risiken und Möglichkeiten unerwünschter Wirkungen mit schriftlicher Dokumentation (analog der schriftlichen Einwilligungserklärung von Studienpatienten nach § 40 ff AMG).
- ✓ eine **regelmäßige und aktive systematische Suche in kurzen Abständen nach Informationen** über Risiken und unerwünschten Wirkungen des verwendeten Arzneimittels, am besten ebenfalls mit schriftlicher Dokumentation, im positiven Fall mit umgehender Information der Patientin bzw. des Patienten.
- ✓ eine **sorgfältige und kontinuierliche Abwägung des Nutzens** für die Patientin bzw. den Patienten gegen das tatsächliche oder nur mögliche Gefährdungspotenzial durch die Behandlung oder Weiterbehandlung, insbesondere bei Auftreten neuer Beschwerden.
- ✓ eine **ausführliche Dokumentation in der Patientenakte** einschließlich des angewendeten Arzneimittels und seines Wirkstoffs, des Therapieplans, der Dosierung, des Auftretens unerwünschter Wirkungen und des klinischen Behandlungsverlaufs.

Verweise

COVID-19-Arzneimittel:

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf

Feldfunktion geändert

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-054I_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-02_2.pdf

Feldfunktion geändert

<https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/covid-19-arzneimittel-20220209.pdf>

Feldfunktion geändert

Paxlovid®: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/nirmatrelvir-stellungnahme-20211222.pdf>

Feldfunktion geändert

Lagevrio®: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/molnupiravir-stellungnahme-20211209k.pdf>

Feldfunktion geändert

<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/covid-19-arzneimittel.html>

www.pei.de/coronavirus-biomedizinische-arzneimittel

<http://www.pei.de/coronavirus-biomedizinische-arzneimittel>

Kommentiert [A3]: Ergänzung mit Bezug auf
Abschnitt I und II

Feldfunktion geändert

Arzneimittel	Wirkstoff	Pharmazeutischer Unternehmer	Beschaffung	Verteilung	Stand Zulassung	Anwendungsgebiet	Applikationsart	Anmerkungen
Veklury®	Remdesivir	Gilead Sciences	Beschaffung nach Zulassung	Satellitenapotheken (als beauftragte Stellen)	zentrale Zulassung seit 03.07.2020	Therapie; Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) Patientinnen und Patienten mit einer Pneumonie , die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert; Erwachsene Patientinnen und Patienten , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben,	i.v., 3-10 Tage je nach Indikation	
Ronapreve®	Casirivimab/ Imdevimab	Roche/Regeneron	Beschaffung vor Zulassung	Satellitenapotheken (als beauftragte Stellen)	zentrale Zulassung seit 12.11.2021	Therapie und Prophylaxe (Prä- und Postexposition) Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. • Prophylaxe (Vorbeugung) von COVID-19 Erkrankungen bei Erwachsenen und	i.v. /s.c. (i.v. Infusionsdauer: 20-30 min)	Keine Wirksamkeit gegen Omikron erwiesen
Lagevrio®	Molnupiravir	MSD	Beschaffung vor Zulassung	PHAGRO/Apotheken/ Niedergelassene Ärzte	zentrale Zulassung wird in Q1-2022 erwartet	Therapie Einsatz nach positivem Schnelltest bei Risikopatientinnen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln und -patienten in der breiten Bevölkerung (Alter > 60 Jahre, Status Erwachsene Ungeimpfte mit zusätzlichen Risikofaktoren, Adipositas, Diabetes, schwere Herz-Kreislauferkrankungen, Immunsuppression, Dialyse und Impfdurchbrüche)	oral, 5 Tage, 2 x tgl. jeweils 4 Kapseln à 200 mg	
Paxlovid®	Nirmatrelvir (PF-073213320) /Ritonavir	Pfizer	Beschaffung nach Zulassung	PHAGRO/Apotheken/ Niedergelassene Ärzte	zentrale Zulassung am 28.01.2022 erteilt	Therapie Therapeutischer Einsatz nach positivem Schnelltest bei erwachsenen Risikopatientinnen und -patienten, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln in der breiten Bevölkerung (Alter > 60 Jahre, Status Erwachsene Ungeimpfte mit zusätzlichen Risikofaktoren, Adipositas, Diabetes, schwere Herz-Kreislauferkrankungen.	oral, 5 Tage, 2 x tgl. jeweils 2 Tbl.	
Xevudy®	Sotrovimab	GSK	Beschaffung nach Zulassung	Satellitenapotheken (als beauftragte Stellen)	zentrale Zulassung wurde am 17.12.2021 erteilt	Therapie Einsatz bei COVID-19 infizierten Personen ab 12 Jahren und 40 kg Körpergewicht ohne Sauerstoffbedarf mit erhöhtem Risiko eines schweren Verlaufs	i.v. (Infusionsdauer 30 min)	
Evusheld®	Tixagevimab/ Cilgavimab (AZD7442)	AstraZeneca	Beschaffung vor Zulassung	Satellitenapotheken (als beauftragte Stellen)	zentrale Zulassung wird Ende Q1 /2022 erwartet	Prä-Expositionsprophylaxe Einsatz bei Immungeschwächten Personengruppen (z.B. Transplantierte)	i.m.	

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>; 3 BfArM
CC: <3@bfarm.de>; 'leitung@pei.de' <leitung@pei.de>; 32
<32@bfarm.de>
Gesendet am: 05.09.2023 13:20:04
Betreff: Bericht: "Long COVID – aktuelle klinische Prüfungen,
Bewertung off-label-Therapie"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen gemeinsamen Bericht des PEI und des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Leitungsbüro
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Dienstsitz Bonn

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Telefon: +49 (0)228 99 307-3204
Fax: +49 (0)228 99 307-5514
E-Mail: @bfarm.de / leitung@bfarm.de
Internet: <http://www.bfarm.de>
Twitter: www.twitter.com/bfarm_de

Das BfArM ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG).



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

Bundesministerium für Gesundheit
11 BMG
53107 Bonn

Die Präsidenten

Ansprechpartner/in BfArM: [REDACTED]
Ansprechpartner/in PEI: [REDACTED]
TEL BfArM +49 (0)228 99 307-3219
TEL PEI +49 (0)610377-2064
FAX BfArM +49 (0)22899307-5514
FAX PEI +49 (0)610377-1240

GESCHZ BfArM 10-2023-36524
GESCHZ PEI N2.00.01.00/0027#0329
Bonn/ Langen, 05.09.2023

Per E-Mail an: 11@bmg.bund.de; 114@bmg.bund.de

Long COVID – aktuelle klinische Prüfungen, Bewertung off-label-Therapie

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-40900, 25.08.2023

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in BfArM:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Berichtersteller/in PEI:

[REDACTED]

Zu oben genanntem Erlass berichten das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wie folgt:

Beim PEI sind keine Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung zum Krankheitsbild Long- bzw. Post-COVID eingegangen. Beim BfArM konnten insgesamt sechs Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung identifiziert werden.

BC 007

Es wurden zwei Genehmigungsanträge für klinische Prüfungen mit BC 007 gestellt und genehmigt. Das Aptamer BC 007 ist ein synthetisches Oligonukleotid, welches Autoantikörper gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) neutralisieren kann. Diese stehen im Verdacht, bei einem Teil der Patienten ursächlich für die Long-COVID-Symptomatik verantwortlich zu sein. Es wird postuliert, dass bei GPCR-Autoantikörper-positiv getesteten Personen eine Verbesserung des Gesundheitszustandes durch eine Infusionsbehandlung mit BC 007 erzielt werden kann.

Die multinationale klinische Prüfung mit dem Titel "A prospective, double-blind, randomised, parallel group, placebo controlled, multicentre, Phase II study to investigate the efficacy, GPCR autoantibody neutralising effect, safety, and tolerability of BC 007 in participants with long COVID" (EudraCT-Nr. [2022-003452-14](#)) wurde vom Hersteller, der Firma Berlin Cures, eingereicht und bisher in Deutschland und in Finnland genehmigt. Als weitere Länder sind Österreich, Polen, Spanien und die Schweiz vorgesehen. Primäre Endpunkte der Studie sind die Wirksamkeit zweier unterschiedlicher Dosierungen von BC 007 auf die Fatigue-Symptomatik bei Long-COVID-Patienten im Vergleich zu Placebo. Als sekundäre Endpunkte sind der Vergleich der Autoantikörper-neutralisierenden Effekte zwischen den unterschiedlichen BC 007 Dosierungen und Placebo sowie verschiedenen Lebensqualitäts- und „Patient Reported Outcome“ (PRO)-Parametern vorgesehen. Neben Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten sollen auch Viruslast und Blutgerinnungsfunktion als weitere sekundäre Endpunkte untersucht werden. Insgesamt ist der Einschluss von 114 Personen, davon 53 in Deutschland, geplant. Die klinische Prüfung wurde am 2. Mai 2023 in Deutschland gestartet und soll hier über 18 Monate durchgeführt werden. Für die Gesamtstudiendauer wurde vom Sponsor ein Zeitraum von zwei Jahren angegeben.

Die zweite klinische Prüfung (EudraCT-Nr. [2022-001781-35](#)) mit dem Titel „Prospective, explorative, randomized, controlled, double-blind, cross-over phase IIa clinical trial to investigate safety and tolerability as well as potential clinical effects of BC007 in patients with post-COVID syndrome“ wird von der Augenklinik der Universität Erlangen gesponsert und nur in Deutschland durchgeführt. Als primärer Endpunkt ist das Auftreten therapiebedingter unerwünschter Ereignisse im 28-tägigen Zeitraum nach Gabe des Prüfpräparats im Cross-over-Vergleich zwischen den beiden Studienarmen angegeben. Weitere sekundäre Endpunkte betreffen Fatigue-Symptomatik, Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, Mikrozirkulation des Augenhintergrunds sowie der qualitative Nachweis von funktionellen GPCR-Autoantikörpern. Insgesamt sollen 30 Personen in die Studie eingeschlossen werden. Die geplante Studiendauer ist mit 11 Monaten angegeben, der Studienstart war am 16. Mai 2023.

Beide klinischen Prüfungen mit BC 007 werden noch aktiv durchgeführt, Ergebnisse liegen nicht vor. Da mit BC 007 bisher nur eine klinische Prüfung der Phase I abgeschlossen und ausgewertet ist und das Arzneimittel bisher nicht zugelassen ist, steht das Arzneimittel für einen Off-Label Use derzeit nicht zur Verfügung.

Bemnifosbuvir (RO7496998)

Eine weitere klinische Studie wurde mit dem Virostatikum Bemnifosbuvir (RO7496998) genehmigt und teilweise durchgeführt. Die klinische Prüfung mit dem Titel „A multicenter, observational, 6 month follow-up study of patients with Covid 19 previously enrolled in a RO7496998 (AT-527) study“ (EudraCT-Nr. [2021-000627-12](#)), die in weltweit 10 Ländern darunter auch Deutschland durchgeführt wurde, wurde durch den Sponsor, die Firma F. Hoffmann-La Roche, vorzeitig abgebrochen. Die als reine Nachbeobachtungsstudie zu einer aktiven Behandlungsvorstudie konzipierte Untersuchung konnte nur 7% der vorgesehenen Personen auswerten. Klare Hinweise auf relevante klinische Effekte fanden sich nicht. Das Arzneimittel ist derzeit nicht zugelassen.

Iloprost (Ventavis®)

Für das Arzneimittel Iloprost wurde eine klinische Prüfung zur inhalativen Anwendung bei belastungsinduzierter pulmonaler Hypertonie nach einer COVID-19 Infektion vom Sponsor Universität Gießen/Marburg beantragt und genehmigt.

Das Prostaglandin-Derivat ist unter dem Handelsnamen Ventavis® zur inhalativen Behandlung einer schweren primären pulmonalen Hypertonie zugelassen. Die klinische Prüfung mit dem Titel „Acute effect of iloprost (Ventavis®) inhalation in patients with exercise-induced pulmonary hypertension after a COVID-19 infection“ (EudraCT-Nr. 2022-003725-22) ist als multizentrische einarmige Phase II Machbarkeitsstudie (feasibility study) konzipiert. Im Rahmen dieser Pilotstudie sollen 12 Patienten mit Zeichen einer belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie nach einer durchgemachten COVID-19 Infektion eingeschlossen werden, um aus den gewonnenen Daten die Machbarkeit und ggf. erforderliche Fallzahl für eine mögliche Placebo-kontrollierte Anschlussstudie abschätzen zu können. Primäre Zielgröße ist die Änderung der pulmonalen Hämodynamik nach inhalativer Gabe von Ventavis®. Als sekundäre Ziele werden neben Sicherheit und Verträglichkeit die Behandlungseffekte auf belastungsinduzierte Veränderungen und weitere pulmonale Parameter angegeben. Die klinische Prüfung wurde am 27. März 2023 vom BfArM genehmigt. Der Sponsor schätzt die Gesamtstudiendauer auf 9 Monate bei einem Screening-Bedarf von ca. 120 Personen.

Prednisolon/B-Vitamin-Komplex

In einer BMBF-geförderten klinischen Prüfung werden das Kortikosteroid Prednisolon (Predni H Tablinen®) sowie ein Vitamin-B-Kombinationspräparat (Vitamin B Komplex Forte Hevert®, Vitamine B1/B6/B12) jeweils einzeln oder in Kombination gegen Placebo in der Indikation Post-COVID geprüft. Sponsor der mononationalen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, vierarmigen Parallelgruppenstudie der Phase IIIb ist die Universität Würzburg. In die Studie mit dem Titel „Prednisolone and vitamin B1, B6, and B12 in patients with Post-COVID-19-Syndrome (PC19S) – a randomized controlled trial in primary care“ (EudraCT-Nr. [2022-001041-20](#)) sollen abgestuft zunächst 100, nach Beleg der Machbarkeit, insgesamt 340 Patienten eingeschlossen werden. Als primäre Ziele werden die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Durchführbarkeit der Behandlung von Patienten mit Post-COVID-Symptomen in der Primärversorgung genannt. Sekundäre Ziele sind nicht angegeben. Die klinische Prüfung wurde am 14. Oktober 2022 vom BfArM genehmigt. Der Sponsor geht von einer Gesamtstudiendauer von 20 Monaten aus.

Vericiguat (Verquvo®)

Eine klinische Prüfung mit dem Wirkstoff Vericiguat wurde vom Sponsor Bayer AG beantragt. Vericiguat (Verquvo®) ist zur Behandlung einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (HFrEF) seit 2021 zugelassen. In die mononational durchgeführte klinische Prüfung mit dem Kurztitel „A study to investigate improvement in physical function with Vericiguat compared with Placebo in participants aged 18 to 50 years with post-COVID-19 syndrome (PCS and PCS/CFS)“ (EudraCT-Nr. [2021-005494-11](#)) sollen insgesamt 104 Personen eingeschlossen werden. Primärer Endpunkt ist die Veränderung des „Physical Function“-Scores (SF-36-PF) des SF-36-Gesundheitsfragebogens zwischen Ausgangswert und Woche 10 der Behandlung. Sekundäre Endpunkte sind die Ermittlung der Anzahl von „Respondern“, definiert als eine mindestens 10-Punkte-Zunahme des SF-36-PF-Skalen-Werts innerhalb von 10 Wochen, verschiedene Veränderungen in den anderen Sub-Scores des SF-36-Fragebogens, Veränderung der Müdigkeit und der Handgriffkraft sowie die Erfassung der Nebenwirkungen. Die klinische Prüfung wurde am 14. März 2023 vom BfArM genehmigt; der Sponsor schätzt die Gesamtstudiendauer auf 10 Monate.

Aktueller Sachstand der klinischen Prüfungen

Alle oben genannten klinischen Prüfungen laufen derzeit noch und sind nicht abgeschlossen. Da eine Zusammenfassung der Ergebnisse einer klinischen Prüfung erst spätestens 12 Monate nach ihrem Ende eingereicht werden muss, ist je nach tatsächlichem Studienende und Dauer der Auswertung frühestens 2024 mit ersten Ergebnissen zu den Substanzen zu rechnen. Alle aufgeführten zugelassenen Substanzen (Iloprost, Vericiguat, Prednisolon, Vitamin B1/B6/B12-Komplex) stehen arzneimittelrechtlich für einen Off-Label Use zur Verfügung.

Einschätzung der Therapieansätze von Prof. Scheibenbogen/Prof. Schieffer

Zu der erbetenen abgestimmten Einschätzung und Bewertung der Therapieansätze, die von Frau Prof. Dr. Scheibenbogen und Herrn Prof. Dr. Schieffer vorgeschlagen oder genutzt werden, teilen beide Bundesoberbehörden mit, keine neuen Informationen erhalten zu haben, die nicht bereits Gegenstand vorheriger Berichte waren. Wir möchten noch auf eine unlängst veröffentlichte Übersichtsarbeit der Gruppe um Frau Prof. Scheibenbogen hinweisen, die in der Anlage beiliegt. In der Arbeit ist in Tabelle 1 eine Übersicht der in Deutschland und anderen Ländern laufenden klinischen Studien zu Long- bzw. Post-Covid-Erkrankungen sowie dem Myalgischen Enzephalomyelitis/Chronischen Fatigue-Syndrom (ME/CFS) aufgeführt. Die in der Tabelle 1 aufgeführten Wirkstoffe bzw. Verfahren sind mit Ausnahme von Temelimab, Meplazumab, Ampligen, BC 007 und Ibudilast in Deutschland zugelassen. Vortioxetin (Brintellix®) wurde 2016 in Deutschland vom Hersteller aus Erstattungsgründen vom Markt genommen.

Eigene Recherchen haben zusätzlich zu den in der Publikation erwähnten Substanzen noch klinische Studien mit den zugelassenen Arzneimitteln Fluvoxamin (Fevarin® u.a.) und Anakinra (Kineret®) und den Nahrungsergänzungsmitteln Pycnogenol® (Küstenkiefernrindenextrakt) und Testofen® (Bockshornklee-Extrakt) ergeben. Für alle Produkte liegen keine Daten zur Wirksamkeit in der Indikation Long-/Post-COVID vor.



Prof. Dr. K. Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte



Prof. Dr. K. Cichutek
Präsident
Paul-Ehrlich-Institut



OPEN ACCESS

EDITED BY

Nuno Sepulveda,
Warsaw University of Technology, Poland

REVIEWED BY

Olli Polo,
Bragée Clinics, Sweden
Maureen R. Hanson,
Cornell University, United States

*CORRESPONDENCE

Cornelia Heindrich
✉ cornelia.heindrich@charite.de

†These authors share last authorship

RECEIVED 27 March 2023

ACCEPTED 26 May 2023

PUBLISHED 15 June 2023

CITATION

Scheibenbogen C, Bellmann-Strobl JT, Heindrich C, Wittke K, Stein E, Franke C, Prüss H, Preßler H, Machule M-L, Audebert H, Finke C, Zimmermann HG, Sawitzki B, Meisel C, Toelle M, Krueger A, Aschenbrenner AC, Schultze JL, Beyer MD, Ralser M, Müllender M, Sander LE, Konietschke F, Paul F, Stojanov S, Bruckert L, Hedderich DM, Knolle F, Riemekasten G, Vehreschild MJGT, Cornely OA, Behrends U and Burock S (2023) Fighting Post-COVID and ME/CFS – development of curative therapies.
Front. Med. 10:1194754.
doi: 10.3389/fmed.2023.1194754

COPYRIGHT

© 2023 Scheibenbogen, Bellmann-Strobl, Heindrich, Wittke, Stein, Franke, Prüss, Preßler, Machule, Audebert, Finke, Zimmermann, Sawitzki, Meisel, Toelle, Krueger, Aschenbrenner, Schultze, Beyer, Ralser, Müllender, Sander, Konietschke, Paul, Stojanov, Bruckert, Hedderich, Knolle, Riemekasten, Vehreschild, Cornely, Behrends and Burock. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Fighting Post-COVID and ME/CFS – development of curative therapies

Carmen Scheibenbogen¹, Judith Theresia Bellmann-Strobl^{2,3,4}, Cornelia Heindrich^{1*}, Kirsten Wittke¹, Elisa Stein¹, Christiana Franke⁵, Harald Prüss^{5,6}, Hannah Preßler⁵, Marie-Luise Machule⁵, Heinrich Audebert⁵, Carsten Finke⁵, Hanna Gwendolyn Zimmermann^{2,3,4}, Birgit Sawitzki^{1,7}, Christian Meisel^{1,8}, Markus Toelle⁹, Anne Krueger⁹, Anna C. Aschenbrenner¹⁰, Joachim L. Schultze^{10,11,12}, Marc D. Beyer^{10,11}, Markus Ralser^{13,14}, Michael Müllender¹³, Leif Erik Sander¹⁵, Frank Konietschke¹⁶, Friedemann Paul^{2,3,4}, Silvia Stojanov¹⁷, Lisa Bruckert¹⁸, Dennis M. Hedderich¹⁹, Franziska Knolle¹⁹, Gabriela Riemekasten²⁰, Maria J. G. T. Vehreschild²¹, Oliver A. Cornely^{22,23,24}, Uta Behrends^{17,25,26†} and Susen Burock^{18†}

¹Institute of Medical Immunology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ²Experimental and Clinical Research Center, a cooperation between the Max Delbrück Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association and Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ³NeuroCure Clinical Research Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ⁴Max Delbrück Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association (MDC), Berlin, Germany, ⁵Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ⁶Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Berlin, Germany, ⁷Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Center of Immunomics, Berlin, Germany, ⁸Department of Immunology, Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Berlin, Germany, ⁹Department of Nephrology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ¹⁰Systems Medicine, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Germany, ¹¹PRECISE Platform for Single Cell Genomics and Epigenomics, DZNE and University of Bonn, Bonn, Germany, ¹²Genomics and Immunoregulation, Life and Medical Sciences Institute, University of Bonn, Bonn, Germany, ¹³Institute of Biochemistry, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ¹⁴The Wellcome Centre for Human Genetics, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, ¹⁵Department of Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Charité–Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ¹⁶Institute of Biochemistry, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ¹⁷Children's Hospital, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany, ¹⁸Clinical Trial Office, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ¹⁹Department of Neuroradiology, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany, ²⁰Department of Rheumatology, University Medical Center Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Lübeck, Germany, ²¹Department of Internal Medicine, Infectious Diseases, University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany, ²²Department of Internal Medicine, University Hospital Cologne, Cologne, Germany, ²³German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Germany, ²⁴University of Cologne, Faculty of Medicine, Institute of Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, Germany, ²⁵German Center for Infection Research (DZIF), Berlin, Germany, ²⁶AGV Research Unit Gene Vectors, Helmholtz Center Munich (HMGU), Munich, Germany

The sequela of COVID-19 include a broad spectrum of symptoms that fall under the umbrella term post-COVID-19 condition or syndrome (PCS). Immune dysregulation, autoimmunity, endothelial dysfunction, viral persistence, and viral

reactivation have been identified as potential mechanisms. However, there is heterogeneity in expression of biomarkers, and it is unknown yet whether these distinguish different clinical subgroups of PCS. There is an overlap of symptoms and pathomechanisms of PCS with postinfectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). No curative therapies are available for ME/CFS or PCS. The mechanisms identified so far provide targets for therapeutic interventions. To accelerate the development of therapies, we propose evaluating drugs targeting different mechanisms in clinical trial networks using harmonized diagnostic and outcome criteria and subgrouping patients based on a thorough clinical profiling including a comprehensive diagnostic and biomarker phenotyping.

KEYWORDS

COVID-19, post-COVID, ME/CFS, inflammation, endothelial dysfunction, autoantibodies, clinical trials

Introduction

COVID-19 frequently results in persistent debilitating symptoms lasting longer than 3 months, referred to as post-COVID-19 syndrome (PCS). Based on large epidemiological studies, approximately 10% of adults who had a positive SARS-CoV-2 PCR suffer from persisting symptoms beyond 3 months (1). Vaccination confers partial protection against PCS (2). In the majority of adult PCS patients, severity of symptoms persists or even increases after 12 months (3). Predominantly, healthy young and middle-aged adults with female preponderance are affected. Less data is available for children and adolescents, indicating a lower prevalence and severity (4, 5).

The clinical presentation is complex with various clinical phenotypes and most likely different mechanisms (6, 7). In most younger patients, there is no evidence for organ damage, and the majority has a symptom cluster with predominance of fatigue, exertion intolerance, cognitive impairment, orthostatic intolerance, and autonomous dysfunction (8).

Postinfectious syndromes have been described for more than a century and can be triggered by various infections (9). There is now clear evidence that a subset of PCS complies with standard case definitions of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) (10, 11). We will refer to such cases as post-COVID (PC) ME/CFS. Post-infectious ME/CFS (ICD-10 code G93.3) is a complex and severely disabling disease with no approved treatment and therefore, a very high and so far unmet medical need (12). Key symptoms are central and muscle fatigue, exertion intolerance with post-exertional malaise (PEM), cognitive impairment, orthostatic intolerance, headache, and muscle pain - hence a large overlap of symptoms with PCS. ME/CFS had an estimated prevalence of 0.3–0.8% before COVID-19, including children and adolescents (12). The prevalence of PCS that fits ME/CFS diagnostic criteria will likely be substantial, and poses a major problem for health care and society. A recent study from Germany that analyzed health insurance data from nearly 30 million individuals showed an annual incidence rate in 2020 of 6 versus 2/1000 in adults with and without prior COVID-19, respectively (13). So far, there is no proven effective therapy for PCS or ME/CFS (14).

Pathomechanisms of PCS and ME/CFS

There is accumulating evidence from large well-performed studies that immune activation and dysregulation with inflammation and alteration of immune cells are frequently found in PCS. Various autoantibodies have been described to be triggered by COVID-19 and to be associated with the development of PCS. Correlations of both, soluble markers of inflammation and autoantibodies, including antinuclear antibodies (ANA), neurological and G protein-coupled receptor (GPCR) antibodies with symptom severity were found (15–17). Endothelitis is common in acute COVID-19, and can persist in PCS with endothelial dysfunction and various biomarkers of endothelial inflammation, microclots and hypoperfusion shown (7, 18). There is evidence for viral persistence with detection of spike and nucleoprotein in serum in a subset of PCS (7, 19). However, there is a broad heterogeneity in expression of biomarkers, and it is unknown yet whether we face distinct subgroups of PCS or overlapping mechanisms. Although there are correlations of some biomarkers with symptom severity, it is not possible to delineate clinical phenotypes from biomarker profiles yet. Similarly, there is evidence that immune dysregulation and autoantibodies play a key role in ME/CFS, including the high frequency of autoimmune diseases among first-degree family members, associations with autoimmunity-related gene variants and MHC alleles, skewed B cell receptor genes, and association of symptom severity with GPCR antibodies (15, 20–22). Further, there is ample evidence for endothelial dysfunction affecting both medium arteries, assessed by flow-mediated dilation, and capillaries assessed by post occlusive reactive hyperemia (20, 23). Many reports have found altered cytokine levels and their correlation with severity in ME/CFS, though many are inconsistent with each other (24–26). Of interest, reactivation of Epstein-Barr virus (EBV) during COVID-19 frequently occurs and is a risk factor to develop PCS (6, 7). In a subset of individuals, infectious mononucleosis precedes ME/CFS (27).

Drugs of interest to study in PCS and ME/CFS

Conceptually, selection criteria for therapeutic strategies should be based on potential mechanisms, defined by specific biomarkers.

There are numerous drugs already licensed for other indications that target mechanisms identified in PCS and/or ME/CFS. Repurposing of such drugs may offer faster clinical approval.

In PCS, several interventional randomized controlled trials (RCT) have been initiated for targeted drug therapy worldwide (Table 1). This includes anti-inflammatory drugs, including corticosteroids, loratadine, montelukast, atorvastatin, baricitinib and phosphodiesterase inhibitors. Treatment studies depleting autoantibodies have been started with plasma exchange and immunoadsorption. The first specific drug in a clinical trial is the neonatal Fc receptor inhibitor efgartigimod, which enhances IgG degradation and was recently licensed for therapy in myasthenia gravis (28). Another study was initiated with the aptamer BC007, which has shown safety and GPCR antibody neutralizing capacity in a phase I trial (29). Antivirals include targeting of potential residual SARS-CoV-2 as well as a monoclonal antibody against a reactivated endogenous retrovirus. Further several neuromodulators are studied in RCT, including vortioxetine, an antidepressant with established pro-cognitive properties, lithium with anti-depressive and anti-inflammatory properties, fampridine, a potassium channel-blocking agent linked to working memory and approved for multiple sclerosis, and dexamphetamine with first evidence for efficacy in ME/CFS (30). Targeting endothelial dysfunction and hypoperfusion holds promise in both, PCS and ME/CFS, and a phase II RCT with the guanylate cyclase inhibitor vericiguat already licensed in heart failure has started in PCS and PC ME/CFS (31). Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) was already shown to improve neurocognitive function in a phase II RCT in PCS, and is currently studied in another RCT (32).

In ME/CFS, there has been little interest of pharmaceutical companies in clinical trials for decades, presumably due to the complexity of the disease, conflicting concepts of etiology and paucity of research on pathomechanisms. There are now 2 trials conducted in PC ME/CFS including rintatolimod, a TLR-3 agonist. This is one of the few drugs, which has been studied in a phase III trial in ME/CFS showing evidence for efficacy in patients with shorter disease duration (33). Inclusion criteria are, however, the Fukuda criteria not requiring PEM. Further low dose naltrexone with evidence for efficacy from case reports in ME/CFS and recently also in an open trial in PCS will be studied in a RCT phase 2 trial (34, 35). For non-PC ME/CFS only one interventional RCT pharmacological trial with N-acetylcysteine could be found (NCT04542161). However, there is reasonable hope that some of the drugs that are effective in LC can also be used in ME/CFS.

Further drugs of interest to study in PCS and ME/CFS are listed in Table 2. A novel approach to alleviate inflammation is to target kinases that regulate inflammatory mediators like Janus kinase (JAK) inhibitors and several others (36, 37). Further certain drugs exert, besides their licensed indication, anti-inflammatory effects like metformin or certain antibiotics with evidence for efficacy in acute COVID or from non-controlled trials in ME/CFS like minocycline (36, 39, 40). Further, there is first data that H1 and H2 antihistamines can have beneficial effects (38). There are numerous drugs to target autoantibody-producing B cells including monoclonal antibodies and more recently Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. Rituximab has been studied in ME/CFS in several phase II and one phase III study with inconclusive results (49, 50). Newer and more effective antibodies targeting CD20, CD19 or CD38 depleting both, B cells and/or plasma cells, are thus promising candidates (41). There are further groups of

drugs targeting endothelial dysfunction *via* PDE5, $\beta_2/3$ adrenergic or acetylcholine receptors (43–45). A small study was already performed with the PDE5 inhibitor sildenafil in ME/CFS showing a significant improvement of fatigue in 5 treated patients compared to 6 receiving placebo (NCT00598585). There is also evidence from various small trials in ME/CFS that the neuromodulators low dose aripiprazole and methylphenidate can have efficacy (46, 47). Also guanfacine was described in a case series to ameliorate symptoms in PCS (48). PCS and ME/CFS patients frequently suffer from dysautonomia and postural tachycardia syndrome (POTS). There are several pharmacological treatment options from small clinical trials, but no licensed drugs are available. Similarly, for other key symptoms of ME/CFS and PCS, sleep disturbances and post exertional malaise there is no evidence for medications from clinical trials.

Concept for clinical trial networks

Due to the complexity of PCS and ME/CFS harmonization of diagnostic and inclusion and outcome criteria for clinical trials would be desirable. So far, many clinical trials do not specify PCS subgroups or clinical phenotypes. In several ongoing trials Long COVID (LC) is mentioned as inclusion criterion, which is poorly defined as persistent symptoms for more than 4 weeks. For ME/CFS, various diagnostic criteria exist and only stricter criteria requiring the cardinal symptom PEM should be used for clinical trials (12). Clinical trial platforms or networks would allow proof-of-concept clinical trials with various drugs in a harmonized manner using similar diagnostic criteria, evaluation tools, clinical outcome criteria and pre-enrolment phenotyping of patients to categorize them according to potential underlying mechanisms. Further clinical trial networks allow to rapidly recruit larger sample size when moving from phase II to phase III trials or to recruit ME/CFS patients triggered by another infection, e.g., EBV. Due to the diversity of pathological mechanisms, clinical trials should be accompanied by comprehensive biomarker analyses, focusing on both, classical biomarkers as well as compound biomarkers, and biomarker signatures that become increasingly accessible. Besides achieving further insights into the mechanisms and into drug efficacy, such approaches can lead to the development of companion diagnostics for consecutive trials. Specific diagnostic assessments including advanced structural and functional magnetic resonance imaging (MRI), neurocognitive testing, autonomic testing, and vascular imaging should be implemented to visualize key clinical and functional abnormalities of PCS (18, 51–53).

Based on the concept outlined above, a German consortium was recently established, the National Clinical Study Group (NKSG) for PCS and ME/CFS. The interdisciplinary team includes clinical experts from neurology, neuroimmunology, clinical immunology, rheumatology, cardiology, pediatrics, psychiatry, neuropsychology, neuroradiology, and infection medicine, with specific expertise in diagnosing and treating patients with PCS and ME/CFS, as well as experts in human immunology, molecular medicine, biochemistry, data sciences, bioinformatics, and artificial intelligence (AI), with long-standing expertise in biomedical research. Patient inclusion criteria refer to defined clinical phenotypes, objective clinical measures, and potential biomarkers. Patients with PCS and/or ME/CFS are being diagnosed according to standard diagnostic criteria as published for PCS by the WHO and for ME/CFS by the Canadian

TABLE 1 Randomized controlled trials in PCS registered in clinical trial platforms*.

Trial	Interventions under comparison	PC/subtype	Country	Current state	No. of subjects	NCT
Immunomodulatory						
Phase 2 RCT	IgG vs. methylprednisolone vs. saline	PC neurological	USA	Recruiting	45	NCT05350774
Phase 3 RCT (open)	Atorvastatin vs. standard care	LC neurocognitive	Australia	Recruiting	400	NCT04904536
Phase 2 RCT	Plasma Exchange Therapy vs. sham	PC	Spain	not yet recruiting	50	NCT05445674
Phase 2 RCT	Immunoabsorption vs. sham	PC ME/CFS (CCC) and autoantibodies	Germany	Not yet recruiting	66	NCT05710770
Phase 3 RCT	Montelukast vs. placebo	LC respiratory	Spain	Recruiting	284	NCT04695704
Phase 2 RCT	Ampligen vs. saline	PC ME/CFS (CDC)		Not yet recruiting	80	NCT05592418
Phase 3 RCT	Prednisolone (low dose) vs. placebo Vitamin B1/6/12 vs. placebo	PC	Germany	Recruiting	340	NCT05638633
Phase 2 RCT	Efgartigimod vs. placebo	PC POTS	USA	Recruiting	42	NCT05633407
Phase 2/3 RCT adaptive	Ibudilast vs. Pentoxifylline vs. placebo	PC	Canada	Not yet recruiting	1,000	NCT05513560
Phase 2 RCT	Baricitinib vs. placebo	PC cognitive	USA	Not yet recruiting	30	NCT05858515
Phase 2 RCT	BC007 aptamer vs. placebo	LC fatigue	Germany/ Europe	Not yet recruiting	114	EudraCT2022-003452-14
Phase 4 RCT	Loratidine vs. placebo	LC	India	Not yet recruiting	64	CTRI/2022/07/043679
Vascular						
Phase 2 RCT	Hyperbaric oxygen therapy vs. sham	PC or LC	Sweden	Recruiting	80	NCT04842448
Phase 2 RCT	Vericiguat vs. placebo	PC ME/CFS (CCC or IOM) and endothelial dysfunction	Germany	Not yet recruiting	104	NCT05697640
Antiviral						
Phase 2 RCT	Paxlovid vs. Ritonavir vs. placebo	PC	USA	Recruiting	200	NCT05576662
Phase 2 RCT	Temelimab vs. placebo	PC neuropsychiatric	Switzerland	Recruiting	200	NCT05497089
Phase 3 RCT	Meplazumab (anti-CD147) vs. placebo	PC (at least one symptom)	China	Not yet recruiting	144	NCT05813587
Neuro-modulators						
Phase 4 RCT (open)	Dextroamphetamine vs. app	PC cognitive	USA	Recruiting	120	NCT05597722
Phase 2 RCT	Low-dose Naltrexone (LDN) vs. placebo	PC ME/CFS	Canada	Not yet recruiting	160	NCT05430152
Phase 2 RCT	Lithium vs. placebo	LC fatigue and/or brain fog	USA	Recruiting	50	NCT05618587
Phase 2 RCT	Vortioxetine vs. placebo	PC cognitive	Canada	Complete	200	NCT05047952
Phase 2 RCT	Fampridine vs. placebo	PC cognitive	Switzerland	Recruiting	44	NCT05274477
Phase 2 RCT	Ketamine vs. placebo	PC depressive	USA	Recruiting	12	NCT05690503

*ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/>; EU Clinical Trials Register <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform> (date 22.5.2023); RCT, randomized controlled trial; PC: Post-COVID-19 Condition or Syndrome, LC: Long Covid; NCT: National Clinical Trials Number = ClinicalTrials.gov Identifier.

Consensus Criteria (54). In addition to quantification of symptoms and functional impairment by specific questionnaires and patient reported outcome measures (PROMs), neurocognitive and autonomic testing, multimodal MRI of the brain, as well as assessment of physical fatigue and endothelial dysfunction will be performed before and after

treatment (18, 51–53). Further we offer regular education and support in diagnostic assessment of ME/CFS.

Regulatory requirements make investigator-initiated clinical trials challenging. For clinical trial management, a clinical trial office (CTO) platform aids in protocol preparation and is in charge of all regulatory

TABLE 2 Further drugs of interest in PCS and ME/CFS.

Target	Drugs	References
Inflammation	Kinase inhibitors	Ref. (36, 37)
	Antihistamines (H1 + H2)	Ref. (38)
	Minocycline	Ref. (39)
	Metformin	Ref. (40)
Autoantibodies	CD20 monoclonal antibodies targeting B-cells	Ref. (20)
	CD19 monoclonal antibodies targeting B-cells	Ref. (41)
	BTK inhibitor	Ref. (42)
Vascular	Pyridostigmine	Ref. (43)
	β 2/3 receptor agonists	Ref. (44)
	PDE5 inhibitor	NCT00598585
	Nicotine	Ref. (45)
Neuromodulation	Low dose aripiprazole	Ref. (46)
	Methylphenidate	Ref. (47)
	Guanfacine	Ref. (48)

and data safety affairs, trial submission, monitoring, data management, and biostatistical support. Harmonized clinical study documents including protocols, diagnostic criteria, and clinical outcome parameters are provided for all studies to allow rapid preparation of clinical trials and comparison of outcomes among the various trials. Measures for quality assurance include recruitment of patients from specialized university institutions and from observational studies, the use of standardized diagnostic criteria, and the collection of a harmonized set of data in a secure common database. This approach will allow to perform excellent systematic and comprehensive analyses, and to compare the results across all trials.

Clinical trials will be accompanied by a comprehensive biomarker program to understand pathomechanisms of relevance for drug efficacy and to identify companion diagnostics. The biomarker platform will provide comprehensive phenotyping for all trials including the analyses of soluble markers for inflammation and endothelial dysfunction, autoantibodies, immune cell phenotyping, viral persistence, and reactivation, as well as high-resolution approaches such as single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) and proteomics (15, 55–57). Special attention needs to be given to the observation that single biomarkers often fail to capture the properties of complex diseases. New proteomic techniques allow to measure signatures in human serum and plasma at low costs, and can rapidly be translated into panel assays that suit routine testing (56, 57). High-resolution scRNA-seq can assess all immune cells and deviations of their molecular programs in parallel, allowing unravelling alterations in subpopulations unamenable by routine diagnostics as well as the development of novel signatures for disease and treatment outcome (55, 58). To assure quality of biomaterial and comparability of laboratory results, all blood samples will be collected in a harmonized manner, and then processed and stored according to standard operating procedures (SOPs) at local biobanks.

A diagnostic platform will perform structural and functional MRI studies and vascular diagnostics before and after interventions, including assessments of endothelial function and perfusion using non-invasive detection and measurement of endothelial dysfunction *via* Endo-PATTM, optical coherence tomography angiography (OCT-A), and arterial spin labeling (ASL) MRI (18, 59). Diagnostic assessments will be performed using harmonized protocols that have been previously established within the German National Pandemic Cohort Network (NAPKON) (60).

Links between clinical, diagnostic, and biomarker data will be established *via* bioinformatics, statistics, machine learning, and AI with the overarching goal to identify subgroups responding to the different therapeutic strategies, to further elucidate the pathogenesis of PCS and ME/CFS, and to identify diagnostic and prognostic biomarkers.

The first proof-of-concept trials (in phase II settings) performed are hypothesis-driven with a rationale based on clinical phenotypes and existing biomarkers. Repurposing of drugs will guarantee rapid trial initiation and drug availability. To assess the role of autoantibodies, a proof-of-concept trial with repetitive immunoadsorption in PC ME/CFS (NCT05629988) as well as a randomized controlled trial (RCT) with a sham-apheresis in postinfectious and PC ME/CFS with autoantibodies will be performed (NCT05710770) (61). Patients responding to immunoadsorption but relapsing will be treated in a consecutive trial with a B cell depleting monoclonal antibody. To treat endothelial dysfunction and hypoperfusion in PCS and PC ME/CFS, a phase II trial with the sGC stimulator vericiguat has been initiated (NCT05697640). Positive effects of prednisolone treatment in PCS with neurological symptoms have been suggested in case series (62). A RCT with high dose prednisolone will therefore be performed in PCS with predominant neurocognitive impairment, in which inflammation and autoantibodies targeting brain epitopes are common (17). Hyperbaric oxygen therapy was already shown to improve fatigue and cognitive impairment in a sham-controlled trial in long COVID patients (32). The efficacy of HBOT in patients with ME/CFS with moderate to severe cognitive impairment will be studied, too.

Based on results of these phase II trials, drugs and medical devices will be identified to be further evaluated in phase III trials together with the NAPKON-TIP (National Pandemic Cohort Network – Therapeutic Intervention Platform) supported by the German Network University Medicine (NUM) and international partners. The patient organizations Long Covid Deutschland and Deutsche Gesellschaft für ME/CFS are included and participate in the conception and conduction of all clinical trials as well as in the translation of the biomedical research results. Collaboration with the pharmaceutical industry is desired for fast access to drugs, financial support, achieving rapid licensing, and integrating further drugs to be developed.

Conclusion

Our concept of a multipronged clinical trial platform approach addresses the complexity and heterogeneity of PCS and ME/CFS, enabling to test numerous drugs in clinical trials in a harmonized manner accompanied by comprehensive mechanistic studies. Such an

approach will pave the way for more rapid development of drugs for PCS and ME/CFS to find therapeutic solutions for specific subgroups and finally all patients. Further, it will allow the development and identification of precise diagnostic, prognostic and companion biomarkers ultimately leading to targeted and individualized therapies combatting the different disease mechanisms. Finally, the identification of biomarkers predicting response to treatment provides strong evidence for causative pathomechanisms.

Author's note

Further members of the NKSG Study Group are: Fatma Amari, Christine Appelt, Silvia Augustin, Sandra Bauer, Janina Behrends, Fabian Boesl, Benno Bremer, Isabel Büniger, Adeline Dehlinger, Vadim Farztdinov, Manuela Fiedler, Helma Freitag, Anja Freiwald, Anna Hausruckinger, Tim Hartung, Johanna Herzog, Uta Hoppmann, Claudia Kedor, Kristin Kräker, Stephan Krohn, Joseph Kuchling, Carla Leutloff, Lucie Yuanling Li, Philippe Manceau, Maron Mantwill, Kirstin Mittelstraß, Astrid Nümann, Vanessa Raeder, Lukas Reeß, Valentin Riedl, Hadi Salih, Franziska Sotzny, Silvia Thiel, Friederike Ufer, Katrin Vogt, Katharina Wurdack, Claus Zimmer.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

Author contributions

CS, SB, and UB developed the concept of the studies. BS, CaF, HPru, ChF, and JB-S gave important input to the study concepts. CS was the guarantor, wrote the original draft of the paper. CS,

UB, BS, CaF, HA, JBS, CM, ACA, JLS, FP, MR, SS, DH, and CH reviewed and edited the paper. CH attested that all listed authors meet authorship criteria and that no others meeting the criteria have been omitted. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding

The clinical trial platform is funded by the Bundesministerium für Bildung und Forschung (German Ministry of Education and Research), Grant 01EP2201.

Conflict of interest

The Charité Universitätsmedizin Berlin holds a patent for the use of vericiguat in Post-COVID Syndrome. CS, JB-S, CH, KW, ES, CaF, HPru, HPRe, M-LM, HA, ChF, HZ, BS, CM, MT, AK, MR, MM, LS, FKö, FP, LB, and SB are employed at Charité Universitätsmedizin Berlin.

CM was employed by Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

The Handling Editor NS declared a past collaboration with the Author CS.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

1. Ballering AV, van Zon SKR, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet*. (2022) 400:452–61. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01214-4
2. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. (2022) 28:1461–7. doi: 10.1038/s41591-022-01840-0
3. Tran VT, Porcher R, Pane I, Ravaut P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. *Nat Commun*. (2022) 13:1812. doi: 10.1038/s41467-022-29513-z
4. Nittas V, Gao M, West EA, Ballouz T, Menges D, Wulf Hanson S, et al. Long COVID through a public health lens: an umbrella review. *Public Health Rev*. (2022) 43:1604501. doi: 10.3389/phrs.2022.1604501
5. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, Zhang AXD, O'Mahoney LL, Stephenson TJ, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: a meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect*. (2022) 84:158–70. doi: 10.1016/j.jinf.2021.11.011
6. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cells*. (2022) 185:881–95.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014
7. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. (2023) 21:133–46. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2
8. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med*. (2022) 28:1706–14. doi: 10.1038/s41591-022-01909-w
9. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med*. (2022) 28:911–23. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6
10. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Hanitsch LG, Zoller T, et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun*. (2022) 13:5104. doi: 10.1038/s41467-022-32507-6
11. Bonilla H, Quach TC, Tiwari A, Bonilla AE, Miglis M, Yang PC, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is common in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): results from a post-COVID-19 multidisciplinary clinic. *Front Neurol*. (2023) 14:1090747. doi: 10.3389/fneur.2023.1090747
12. Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, Lorusso L, Helland IB, Martin JA, et al. European network on Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (EUROMENE): Expert consensus on the diagnosis, service provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. *Medicina*. (2021) 57:510. doi: 10.3390/medicina57050510
13. Roessler M, Tesch F, Batram M, Jacob J, Loser F, Weidinger O, et al. Post-COVID-19-associated morbidity in children, adolescents, and adults: a matched cohort study including more than 157,000 individuals with COVID-19 in Germany. *PLoS Med*. (2022) 19:e1004122. doi: 10.1371/journal.pmed.1004122
14. Ledford H. Long-COVID treatments: why the world is still waiting. *Nature*. (2022) 608:258–60. doi: 10.1038/d41586-022-02140-w
15. Sotzny F, Filgueiras IS, Kedor C, Freitag H, Wittke K, Bauer S, et al. Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in post COVID

syndrome correlate with symptom severity. *Front Immunol.* (2022) 13:981532. doi: 10.3389/fimmu.2022.981532

16. Son K, Jamil R, Chowdhury A, Mukherjee M, Venegas C, Miyasaki K, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. *Eur Respir J.* (2023) 61:2200970. doi: 10.1183/13993003.00970-2022

17. Franke C, Boesl F, Goeraci Y, Gerhard A, Schweitzer F, Schroeder M, et al. Association of cerebrospinal fluid brain-binding autoantibodies with cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome. *Brain Behav Immun.* (2023) 109:139–43. doi: 10.1016/j.bbi.2023.01.006

18. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* (2022) 20:138. doi: 10.1186/s12967-022-03346-2

19. Newell KL, Waickman AT. Inflammation, immunity, and antigen persistence in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Opin Immunol.* (2022) 77:102228. doi: 10.1016/j.coi.2022.102228

20. Fluge Ø, Tronstad KJ, Mella O. Pathomechanisms and possible interventions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Clin Invest.* (2021) 131:e150377. doi: 10.1172/JCI150377

21. Steiner S, Becker SC, Hartwig J, Sotzny F, Lorenz S, Bauer S, et al. Autoimmunity-related risk variants in PTPN22 and CTLA4 are associated with ME/CFS with infectious onset. *Front Immunol.* (2020) 11:578. doi: 10.3389/fimmu.2020.00578

22. Sato W, Ono H, Matsutani T, Nakamura M, Shin I, Amano K, et al. Skewing of the B cell receptor repertoire in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun.* (2021) 95:245–55. doi: 10.1016/j.bbi.2021.03.023

23. Sandvik MK, Sørland K, Leirgul E, Rekeland IG, Stavland CS, Mella O, et al. Endothelial dysfunction in ME/CFS patients. *PLoS One.* (2023) 18:e0280942. doi: 10.1371/journal.pone.0280942

24. Hornig M, Montoya JG, Klimas NG, Levine S, Felsenstein D, Bateman L, et al. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Sci Adv.* (2015) 1:e1400121. doi: 10.1126/sciadv.1400121

25. VanElzakker MB, Brumfield SA, Lara Mejia PS. Neuroinflammation and cytokines in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a critical review of research methods. *Front Neurol.* (2018) 9:1033. doi: 10.3389/fneur.2018.01033

26. Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN, Maecker HT, Rosenberg-Hasson Y, Valencia JJ, et al. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2017) 114:E7150–8. doi: 10.1073/pnas.1710519114

27. Jason LA, Cotler J, Islam MF, Sunquist M, Katz BZ. Risks for developing Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in college students following infectious mononucleosis: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* (2021) 73:e3740–6. doi: 10.1093/cid/ciaa1886

28. Saccà F, Barnett C, Vu T, Peric S, Phillips GA, Zhao S, et al. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). *J Neurol.* (2023) 270:2096–105. doi: 10.1007/s00415-022-11517-w

29. Becker NP, Haberland A, Wenzel K, Göttel P, Wallukat G, Davideit H, et al. A three-part, randomised study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and mode of action of BC 007, Neutraliser of pathogenic autoantibodies against G-protein coupled receptors in healthy, young and elderly subjects. *Clin Drug Investig.* (2020) 40:433–47. doi: 10.1007/s40261-020-00903-9

30. Young JL. Use of lisdexamfetamine dimesylate in treatment of executive functioning deficits and chronic fatigue syndrome: a double blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res.* (2013) 207:127–33. doi: 10.1016/j.psychres.2012.09.007

31. Armstrong PW, Anstrom KJ, O'Connor CM VICTORIA Study Group. Vericiguat in heart failure with reduced ejection fraction. Reply. *N Engl J Med.* (2020) 383:1497–8. doi: 10.1056/NEJMc2027731

32. Zilberman-Itskovich S, Catalogna M, Sasson E, Elman-Shina K, Hadanny A, Lang E, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial. *Sci Rep.* (2022) 12:11252. doi: 10.1038/s41598-022-15565-0

33. Strayer DR, Young D, Mitchell WM. Effect of disease duration in a randomized phase III trial of rintatolimod, an immune modulator for Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *PLoS One.* (2020) 15:e0240403. doi: 10.1371/journal.pone.0240403

34. O'Kelly B, Vidal L, McHugh T, Woo J, Avramovic G, Lambert JS. Safety and efficacy of low dose naltrexone in a long covid cohort: an interventional pre-post study. *Brain Behav Immun Health.* (2022) 24:100485. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100485

35. Polo O, Pesonen P, Tuominen E. Low-dose naltrexone in the treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Fatigue: Biomed Health Behav.* (2019) 7:207–17. doi: 10.1080/21641846.2019.1692770

36. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet.* (2022) 400:359–68. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6

37. Zheng J, Wu J, Ding X, Shen HC, Zou G. Small molecule approaches to treat autoimmune and inflammatory diseases (part I): kinase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* (2021) 38:127862. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.127862

38. Glynne P, Tahmasebi N, Gant V, Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *J Investig Med.* (2022) 70:61–7. doi: 10.1136/jim-2021-002051

39. Miwa K. Oral minocycline therapy improves symptoms of Myalgic encephalomyelitis, especially in the initial disease stage. *Intern Med.* (2021) 60:2577–84. doi: 10.2169/internalmedicine.6082-20

40. Bramante CT, Buse JB, Liebovitz D, Nicklas J, Puskarich MA, Cohen K, et al. Outpatient treatment of Covid-19 with metformin, ivermectin, and fluvoxamine and the development of long Covid over 10-month follow-up. *medRxiv* [Epub ahead of preprint] (2022). doi: 10.1101/2022.12.21.22283753

41. Siebert N, Duchow A, Paul F, Infante-Duarte C, Bellmann-Strobl J. Inebilizumab in AQP4-ab-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Drugs Today (Barc).* (2021) 57:321–36. doi: 10.1358/dot.2021.57.5.3265453

42. Neys SFH, Rip J, Hendriks RW, Corneth OBJ. Bruton's tyrosine kinase inhibition as an emerging therapy in systemic autoimmune disease. *Drugs.* (2021) 81:1605–26. doi: 10.1007/s40265-021-01592-0

43. Joseph P, Pari R, Miller S, Warren A, Stovall MC, Squires J, et al. Neurovascular dysregulation and acute exercise intolerance in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a randomized, Placebo-Controlled Trial of Pyridostigmine. *Chest.* (2022) 162:1116–26. doi: 10.1016/j.chest.2022.04.146

44. Dal Negro RW, Turco P, Povero M. Nebivolol: an effective option against long-lasting dyspnoea following COVID-19 pneumonia - a pivotal double-blind, cross-over controlled study. *Multidiscip Respir Med.* (2022) 17:886. doi: 10.4081/mrm.2022.886

45. Leitzke M. Is the post-COVID-19 syndrome a severe impairment of acetylcholine-orchestrated neuromodulation that responds to nicotine administration? *Bioelectron Med.* (2023) 9:2. doi: 10.1186/s42234-023-00104-7

46. Crosby LD, Kalanidhi S, Bonilla A, Subramanian A, Ballon JS, Bonilla H. Off label use of aripiprazole shows promise as a treatment for Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a retrospective study of 101 patients treated with a low dose of aripiprazole. *J Transl Med.* (2021) 19:50. doi: 10.1186/s12967-021-02721-9

47. Blockmans D, Persoons P. Long-term methylphenidate intake in chronic fatigue syndrome. *Acta Clin Belg.* (2016) 71:407–14. doi: 10.1080/17843286.2016.1200816

48. Fesharaki-Zadeh A, Lowe N, Arnsten AFT. Clinical experience with the α 2A-adrenoceptor agonist, guanfacine, and N-acetylcysteine for the treatment of cognitive deficits in "Long-COVID19". *Neuroimmunol Rep.* (2023) 3:100154. doi: 10.1016/j.nerep.2022.100154

49. Fluge Ø, Rekeland IG, Lien K, Thürmer H, Borchgrevink PC, Schäfer C, et al. B-lymphocyte depletion in patients with Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a randomized, double-blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med.* (2019) 170:585–93. doi: 10.7326/M18-1451

50. Fluge Ø, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, et al. B-lymphocyte depletion in Myalgic encephalopathy/ chronic fatigue syndrome. An open-label phase II study with rituximab maintenance treatment. *PLoS One.* (2015) 10:e0129898. doi: 10.1371/journal.pone.0129898

51. Bungenberg J, Humkamp K, Hohenfeld C, Rust MI, Ermis U, Dreher M, et al. Long COVID-19: objectifying most self-reported neurological symptoms. *Ann Clin Transl Neurol.* (2022) 9:141–54. doi: 10.1002/actn.3.51496

52. Heine JSK, Schwichtenberg K, Hartung TJ, Rekers S, Chien C, Boesl F, et al. Structural brain changes in patients with post-COVID fatigue: a prospective observational study. *EClinicalMedicine.* (2023) 58:101874. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101874

53. Jäkel B, Kedor C, Grabowski P, Wittke K, Thiel S, Scherbakov N, et al. Hand grip strength and fatigability: correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS. *J Transl Med.* (2021) 19:159. doi: 10.1186/s12967-021-02774-w

54. Carruthers BM, Jain AK, de Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr.* (2003) 11:7–115. doi: 10.1300/J092v11n01_02

55. Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, Baßler K, Schlickeiser S, Zhang B, et al. Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. *Cells.* (2020) 182:1419–40.e23. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.001

56. Messner CB, Demichev V, Wendisch D, Michalick L, White M, Freiwald A, et al. Ultra-high-throughput clinical proteomics reveals classifiers of COVID-19 infection. *Cell Syst.* (2020) 11:11–24.e4. doi: 10.1016/j.cels.2020.05.012

57. Wang Z, Cryar A, Lemke O, Tober-Lau P, Ludwig D, Helbig ET, et al. A multiplex protein panel assay for severity prediction and outcome prognosis in patients with COVID-19: an observational multi-cohort study. *EClinicalMedicine.* (2022) 49:101495. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101495

58. German COVID-19 Omics Initiative (DeCOI) Aschenbrenner AC, Mouktroudi M, Krämer B, Oestreich M, Antonakos N, et al. Disease severity-specific neutrophil

signatures in blood transcriptomes stratify COVID-19 patients. *Genome Med.* (2021) 13:7. doi: 10.1186/s13073-020-00823-5

59. Schlick S, Lucio M, Wallukat G, Bartsch A, Skornia A, Hoffmanns J, et al. Post-COVID-19 syndrome: retinal microcirculation as a potential marker for chronic fatigue. *Int J Mol Sci.* (2022) 23:13683. doi: 10.3390/ijms232213683

60. Schons M, Pilgram L, Reese JB, Stecher M, Anton G, Appel KS, et al. The German National Pandemic Cohort Network (NAPKON): rationale, study design and baseline characteristics. *Eur J Epidemiol.* (2022) 37:849–70. doi: 10.1007/s10654-022-00896-z

61. Mohamed Hussein AAR, Ibrahim M, Makhlof HA, Makhlof NA, Abd-Elal HK, Kholief KMS, et al. Value of montelukast as a potential treatment of post-COVID-19 persistent cough: a non-randomized controlled pilot study. *Egypt J Bronchol.* (2022) 16:1–5. doi: 10.1186/s43168-022-00154-6

62. Utrero-Rico A, Ruiz-Ruigómez M, Laguna-Goya R, Arrieta-Ortubay E, Chivite-Lacaba M, González-Cuadrado C, et al. A short corticosteroid course reduces symptoms and immunological alterations underlying long-COVID. *Biomedicine.* (2021) 9:1540. doi: 10.3390/biomedicine9111540

Glossary

AI	artificial intelligence
ANA	antinuclear antibodies
ASL	arterial spin labeling
BTK	Bruton tyrosinkinase
CTO	Clinical trial office
EBV	Epstein–Barr virus
Endo-PAT™	Brand name
GPCR	G protein-coupled receptor
HBOT	Hyperbaric oxygen therapy
JAK	Janus kinase
LC	Long COVID
ME/CFS	myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome
MHC	major histocompatibility complex
MRI	magnetic resonance imaging
NAPKON	National Pandemic Cohort Network
NAPKON-TIP	National Pandemic Cohort Network – Therapeutic Intervention Platform
NCT	National Clinical Trials Number = ClinicalTrials.gov Identifier
NKSG	Nationale Klinische Studien Gruppe = National Clinical Study Group
NUM	Network University Medicine
OCT-A	optical coherence tomography angiography
PC	Post COVID
PCS	post-COVID-19 syndrome
PDE5	phosphodiesterase type 5
PEM	post-exertional malaise
POTS	postural tachycardia syndrome
RCT	randomized controlled trials
RNA	Ribonucleic acid
scRNA-seq	single-cell RNA sequencing
sGC	Soluble guanylate cyclase
SOP	standard operating procedures
TLR-3	toll-like receptors 3
WHO	World Health Organisation



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

Bundesministerium für Gesundheit
11 BMG
53107 Bonn

Die Präsidenten

Ansprechpartner/in BfArM: [REDACTED]
Ansprechpartner/in PEI: [REDACTED]
TEL BfArM +49 (0)228 99 307-3219
TEL PEI +49 (0)610377-2064
FAX BfArM +49 (0)22899307-5514
FAX PEI +49 (0)610377-1240

GESCHZ BfArM 10-2023-36524
GESCHZ PEI N2.00.01.00/0027#0329
Bonn/ Langen, 05.09.2023

Per E-Mail an: 11@bmg.bund.de; 114@bmg.bund.de

Long COVID – aktuelle klinische Prüfungen, Bewertung off-label-Therapie

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-40900, 25.08.2023

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in BfArM:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Berichtersteller/in PEI:

[REDACTED]

Zu oben genanntem Erlass berichten das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wie folgt:

Beim PEI sind keine Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung zum Krankheitsbild Long- bzw. Post-COVID eingegangen. Beim BfArM konnten insgesamt sechs Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung identifiziert werden.

BC 007

Es wurden zwei Genehmigungsanträge für klinische Prüfungen mit BC 007 gestellt und genehmigt. Das Aptamer BC 007 ist ein synthetisches Oligonukleotid, welches Autoantikörper gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) neutralisieren kann. Diese stehen im Verdacht, bei einem Teil der Patienten ursächlich für die Long-COVID-Symptomatik verantwortlich zu sein. Es wird postuliert, dass bei GPCR-Autoantikörper-positiv getesteten Personen eine Verbesserung des Gesundheitszustandes durch eine Infusionsbehandlung mit BC 007 erzielt werden kann.

Die multinationale klinische Prüfung mit dem Titel "A prospective, double-blind, randomised, parallel group, placebo controlled, multicentre, Phase II study to investigate the efficacy, GPCR autoantibody neutralising effect, safety, and tolerability of BC 007 in participants with long COVID" (EudraCT-Nr. [2022-003452-14](#)) wurde vom Hersteller, der Firma Berlin Cures, eingereicht und bisher in Deutschland und in Finnland genehmigt. Als weitere Länder sind Österreich, Polen, Spanien und die Schweiz vorgesehen. Primäre Endpunkte der Studie sind die Wirksamkeit zweier unterschiedlicher Dosierungen von BC 007 auf die Fatigue-Symptomatik bei Long-COVID-Patienten im Vergleich zu Placebo. Als sekundäre Endpunkte sind der Vergleich der Autoantikörper-neutralisierenden Effekte zwischen den unterschiedlichen BC 007 Dosierungen und Placebo sowie verschiedenen Lebensqualitäts- und „Patient Reported Outcome“ (PRO)-Parametern vorgesehen. Neben Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten sollen auch Viruslast und Blutgerinnungsfunktion als weitere sekundäre Endpunkte untersucht werden. Insgesamt ist der Einschluss von 114 Personen, davon 53 in Deutschland, geplant. Die klinische Prüfung wurde am 2. Mai 2023 in Deutschland gestartet und soll hier über 18 Monate durchgeführt werden. Für die Gesamtstudiendauer wurde vom Sponsor ein Zeitraum von zwei Jahren angegeben.

Die zweite klinische Prüfung (EudraCT-Nr. [2022-001781-35](#)) mit dem Titel „Prospective, explorative, randomized, controlled, double-blind, cross-over phase IIa clinical trial to investigate safety and tolerability as well as potential clinical effects of BC007 in patients with post-COVID syndrome“ wird von der Augenklinik der Universität Erlangen gesponsert und nur in Deutschland durchgeführt. Als primärer Endpunkt ist das Auftreten therapiebedingter unerwünschter Ereignisse im 28-tägigen Zeitraum nach Gabe des Prüfpräparats im Cross-over-Vergleich zwischen den beiden Studienarmen angegeben. Weitere sekundäre Endpunkte betreffen Fatigue-Symptomatik, Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, Mikrozirkulation des Augenhintergrunds sowie der qualitative Nachweis von funktionellen GPCR-Autoantikörpern. Insgesamt sollen 30 Personen in die Studie eingeschlossen werden. Die geplante Studiendauer ist mit 11 Monaten angegeben, der Studienstart war am 16. Mai 2023.

Beide klinischen Prüfungen mit BC 007 werden noch aktiv durchgeführt, Ergebnisse liegen nicht vor. Da mit BC 007 bisher nur eine klinische Prüfung der Phase I abgeschlossen und ausgewertet ist und das Arzneimittel bisher nicht zugelassen ist, steht das Arzneimittel für einen Off-Label Use derzeit nicht zur Verfügung.

Bemnifosbuvir (RO7496998)

Eine weitere klinische Studie wurde mit dem Virostatikum Bemnifosbuvir (RO7496998) genehmigt und teilweise durchgeführt. Die klinische Prüfung mit dem Titel „A multicenter, observational, 6 month follow-up study of patients with Covid 19 previously enrolled in a RO7496998 (AT-527) study“ (EudraCT-Nr. [2021-000627-12](#)), die in weltweit 10 Ländern darunter auch Deutschland durchgeführt wurde, wurde durch den Sponsor, die Firma F. Hoffmann-La Roche, vorzeitig abgebrochen. Die als reine Nachbeobachtungsstudie zu einer aktiven Behandlungsvorstudie konzipierte Untersuchung konnte nur 7% der vorgesehenen Personen auswerten. Klare Hinweise auf relevante klinische Effekte fanden sich nicht. Das Arzneimittel ist derzeit nicht zugelassen.

Iloprost (Ventavis®)

Für das Arzneimittel Iloprost wurde eine klinische Prüfung zur inhalativen Anwendung bei belastungsinduzierter pulmonaler Hypertonie nach einer COVID-19 Infektion vom Sponsor Universität Gießen/Marburg beantragt und genehmigt.

Das Prostaglandin-Derivat ist unter dem Handelsnamen Ventavis® zur inhalativen Behandlung einer schweren primären pulmonalen Hypertonie zugelassen. Die klinische Prüfung mit dem Titel „Acute effect of iloprost (Ventavis®) inhalation in patients with exercise-induced pulmonary hypertension after a COVID-19 infection“ (EudraCT-Nr. 2022-003725-22) ist als multizentrische einarmige Phase II Machbarkeitsstudie (feasibility study) konzipiert. Im Rahmen dieser Pilotstudie sollen 12 Patienten mit Zeichen einer belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie nach einer durchgemachten COVID-19 Infektion eingeschlossen werden, um aus den gewonnenen Daten die Machbarkeit und ggf. erforderliche Fallzahl für eine mögliche Placebo-kontrollierte Anschlussstudie abschätzen zu können. Primäre Zielgröße ist die Änderung der pulmonalen Hämodynamik nach inhalativer Gabe von Ventavis®. Als sekundäre Ziele werden neben Sicherheit und Verträglichkeit die Behandlungseffekte auf belastungsinduzierte Veränderungen und weitere pulmonale Parameter angegeben. Die klinische Prüfung wurde am 27. März 2023 vom BfArM genehmigt. Der Sponsor schätzt die Gesamtstudiendauer auf 9 Monate bei einem Screening-Bedarf von ca. 120 Personen.

Prednisolon/B-Vitamin-Komplex

In einer BMBF-geförderten klinischen Prüfung werden das Kortikosteroid Prednisolon (Predni H Tablinen®) sowie ein Vitamin-B-Kombinationspräparat (Vitamin B Komplex Forte Hevert®, Vitamine B1/B6/B12) jeweils einzeln oder in Kombination gegen Placebo in der Indikation Post-COVID geprüft. Sponsor der mononationalen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, vierarmigen Parallelgruppenstudie der Phase IIIb ist die Universität Würzburg. In die Studie mit dem Titel „Prednisolone and vitamin B1, B6, and B12 in patients with Post-COVID-19-Syndrome (PC19S) – a randomized controlled trial in primary care“ (EudraCT-Nr. [2022-001041-20](#)) sollen abgestuft zunächst 100, nach Beleg der Machbarkeit, insgesamt 340 Patienten eingeschlossen werden. Als primäre Ziele werden die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Durchführbarkeit der Behandlung von Patienten mit Post-COVID-Symptomen in der Primärversorgung genannt. Sekundäre Ziele sind nicht angegeben. Die klinische Prüfung wurde am 14. Oktober 2022 vom BfArM genehmigt. Der Sponsor geht von einer Gesamtstudiendauer von 20 Monaten aus.

Vericiguat (Verquvo®)

Eine klinische Prüfung mit dem Wirkstoff Vericiguat wurde vom Sponsor Bayer AG beantragt. Vericiguat (Verquvo®) ist zur Behandlung einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction (HFrEF) seit 2021 zugelassen. In die mononational durchgeführte klinische Prüfung mit dem Kurztitel „A study to investigate improvement in physical function with Vericiguat compared with Placebo in participants aged 18 to 50 years with post-COVID-19 syndrome (PCS and PCS/CFS)“ (EudraCT-Nr. [2021-005494-11](#)) sollen insgesamt 104 Personen eingeschlossen werden. Primärer Endpunkt ist die Veränderung des „Physical Function“-Scores (SF-36-PF) des SF-36-Gesundheitsfragebogens zwischen Ausgangswert und Woche 10 der Behandlung. Sekundäre Endpunkte sind die Ermittlung der Anzahl von „Respondern“, definiert als eine mindestens 10-Punkte-Zunahme des SF-36-PF-Skalen-Werts innerhalb von 10 Wochen, verschiedene Veränderungen in den anderen Sub-Scores des SF-36-Fragebogens, Veränderung der Müdigkeit und der Handgriffkraft sowie die Erfassung der Nebenwirkungen. Die klinische Prüfung wurde am 14. März 2023 vom BfArM genehmigt; der Sponsor schätzt die Gesamtstudiendauer auf 10 Monate.

Aktueller Sachstand der klinischen Prüfungen

Alle oben genannten klinischen Prüfungen laufen derzeit noch und sind nicht abgeschlossen. Da eine Zusammenfassung der Ergebnisse einer klinischen Prüfung erst spätestens 12 Monate nach ihrem Ende eingereicht werden muss, ist je nach tatsächlichem Studienende und Dauer der Auswertung frühestens 2024 mit ersten Ergebnissen zu den Substanzen zu rechnen. Alle aufgeführten zugelassenen Substanzen (Iloprost, Vericiguat, Prednisolon, Vitamin B1/B6/B12-Komplex) stehen arzneimittelrechtlich für einen Off-Label Use zur Verfügung.

Einschätzung der Therapieansätze von Prof. Scheibenbogen/Prof. Schieffer

Zu der erbetenen abgestimmten Einschätzung und Bewertung der Therapieansätze, die von Frau Prof. Dr. Scheibenbogen und Herrn Prof. Dr. Schieffer vorgeschlagen oder genutzt werden, teilen beide Bundesoberbehörden mit, keine neuen Informationen erhalten zu haben, die nicht bereits Gegenstand vorheriger Berichte waren. Wir möchten noch auf eine unlängst veröffentlichte Übersichtsarbeit der Gruppe um Frau Prof. Scheibenbogen hinweisen, die in der Anlage beiliegt. In der Arbeit ist in Tabelle 1 eine Übersicht der in Deutschland und anderen Ländern laufenden klinischen Studien zu Long- bzw. Post-Covid-Erkrankungen sowie dem Myalgischen Enzephalomyelitis/Chronischen Fatigue-Syndrom (ME/CFS) aufgeführt. Die in der Tabelle 1 aufgeführten Wirkstoffe bzw. Verfahren sind mit Ausnahme von Temelimab, Meplazumab, Ampligen, BC 007 und Ibudilast in Deutschland zugelassen. Vortioxetin (Brintellix®) wurde 2016 in Deutschland vom Hersteller aus Erstattungsgründen vom Markt genommen.

Eigene Recherchen haben zusätzlich zu den in der Publikation erwähnten Substanzen noch klinische Studien mit den zugelassenen Arzneimitteln Fluvoxamin (Fevarin® u.a.) und Anakinra (Kineret®) und den Nahrungsergänzungsmitteln Pycnogenol® (Küstenkiefernrindenextrakt) und Testofen® (Bockshornklee-Extrakt) ergeben. Für alle Produkte liegen keine Daten zur Wirksamkeit in der Indikation Long-/Post-COVID vor.

Prof. Dr. K. Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte

Prof. Dr. K. Cichutek
Präsident
Paul-Ehrlich-Institut

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: 'Leitung' <leitung@pei.de>
CC: 10 BfArM <10@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 2 BfArM <2@bfarm.de>; 34 <34@bfarm.de>; 10.3 <10.3@bfarm.de>; P2 BfArM <P2@bfarm.de>
Gesendet am: 27.02.2023 16:18:25
Betreff: Bericht: "Long COVID – Übersichtsartikel zur Erkrankung und Empfehlungen möglicher Therapie-Empfehlungen"

Sehr geehrte Damen und Herren,

bitte finden Sie anbei einen - bereits auf Arbeitsebene mit dem PEI final abgestimmten - gemeinsamen Bericht zu o. g. Betreff.

Der Bericht wurde bereits seitens der Leitung des BfArM unterzeichnet.

Wir bitten noch um finale Unterzeichnung durch die Leitung des PEI. Der Versand an das BMG kann im Anschluss gerne durch Sie erfolgen.

Fristsetzung ist heute.

Herzlichen Dank und mit freundlichem Gruß

Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

Bundesministerium für Gesundheit
11 BMG
53107 Bonn

Per E-Mail an: 11@bmg.bund.de
114@bmg.bund.de

Die Präsidenten

Ansprechpartner/in BfArM: [REDACTED]
Ansprechpartner/in PEI: [REDACTED]
TEL BfArM +49 (0)228 99 307-3219
TEL PEI +49 (0)610377-2064
FAX BfArM +49 (0)22899307-5514
FAX PEI +49 (0)610377-1240

GESCHZ BfArM 10-2023-3148
GESCHZ PEI N2.00.01.00/0027#0309
Bonn/ Langen, 27.02.2023

Long COVID – Übersichtsartikel zur Erkrankung und Empfehlungen möglicher Therapie-Empfehlungen

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 - 40900 vom 20.01.23

Berichterstatter/in BfArM:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Berichterstatter/in Paul-Ehrlich-Institut:

[REDACTED]

Zur denen im Erlass formulierten Fragen, zu welchen der zur Behandlung von Long Covid die in Tabelle 1 der Publikation von Davis H. et al. 2023¹ aufgeführten Arzneimitteln nach hiesiger Kenntnis Studien durchgeführt werden und ob diese Arzneimittel für eine Behandlung im „off-label use“ zur Verfügung stehen bzw. eingesetzt werden, berichten wir wie folgt:

β-Adrenorezeptorblocker

(Therapieansatz bei posturalem Tachykardie-Syndrom (POTS))

Studien: Keine Studien in dieser Indikation in der Europäischen Datenbank EudraCT verzeichnet.

Off-Label Use-Verfügbarkeit: ja

Pyridostigmin

(Therapieansatz bei posturalem Tachykardie-Syndrom (POTS))

Studien: Keine Studien in dieser Indikation in der Europäischen Datenbank EudraCT verzeichnet.

Off-Label Use-Verfügbarkeit: ja

¹ Davis H. et al. (2023) Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nature Reviews Microbiology; <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>

Fludrocortison

(Therapieansatz bei posturalem Tachykardie-Syndrom (POTS))

Studien: Keine Studien in dieser Indikation in der Europäischen Datenbank EudraCT verzeichnet.

Off-Label Use-Verfügbarkeit: ja

Für **Prednisolon** kombiniert mit der Gabe von Vitamin B1, B6 und B12 wurde eine klinische Prüfung in Deutschland vom BfArM im Dezember 2022 unter der EudraCT-Nummer [2022-001041-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001041-20)² genehmigt. Sponsor der randomisierten kontrollierten klinischen Prüfung mit dem Titel „*Prednisolone and vitamin B1, B6, and B12 in patients with Post-COVID-19-Syndrome (PC19S) – a randomized controlled trial in primary care*“ ist die Universitätsklinik Würzburg.

Midodrin

(Therapieansatz bei posturalem Tachykardie-Syndrom (POTS))

Studien: Keine Studien in dieser Indikation in der Europäischen Datenbank EudraCT verzeichnet.

Off-Label Use-Verfügbarkeit: ja

Intravenöse Immunglobuline

(Therapieansatz bei Immundysfunktion)

In dem europäischen Register für klinische Prüfungen (clinicaltrialsregister.eu) wurde keine klinische Prüfung identifiziert, die polyklonale, humane Immunglobuline als therapeutische Intervention bei „Long COVID“ evaluiert. Im US-amerikanischen Register (clinicaltrials.gov) wurde eine explorative klinische Prüfung (NCT05350774) identifiziert.

Humane, polyklonale Immunglobuline (IVIG) werden nach Erfahrung des Paul-Ehrlich-Instituts für verschiedenste Indikationen zulassungsübergreifend zur „Immunmodulation“ verwendet. Es ist zu erwarten, dass dies auch für „Long COVID“ geschieht, dem Paul-Ehrlich-Institut sind aber keine spezifischen Informationen dazu bekannt. Für einige der zugelassenen IVIG gibt es Meldung der Zulassungsinhaber, dass derzeit eine erhöhte Nachfrage besteht. Es ist nicht bekannt, ob dies durch die vermehrte, zulassungsübergreifende Anwendung von IVIG für „Long COVID“ bedingt ist. Die Lieferengpassmeldungen werden dem BMG regelmäßig übermittelt.

Off-Label Use-Verfügbarkeit: ja

Coenzyme Q10

(Therapieansatz bei Fatigue)

Studien: Unter der EudraCT-Nr. [2020-005961-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-005961-16/DK)³ wurde die klinische Prüfung „*Coenzyme Q10 as treatment for Long Term COVID-19 (The QVID study)*“ in Dänemark Anfang 2021 genehmigt. Die Studie ist in der EudraCT-Datenbank als beendet gekennzeichnet. Ergebnisse sind jedoch noch nicht über EudraCT verfügbar.

Off-Label Use-Verfügbarkeit: ja

D-Ribose

(Therapieansatz bei Fatigue)

Studien: Keine Studien in dieser Indikation in der Europäischen Datenbank EudraCT verzeichnet.

² <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001041-20>

³ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-005961-16/DK>

Off-Label Use-Verfügbarkeit: ja

Low-dose Naltrexon

(Therapieansatz bei Schmerz, Fatigue und sonstigen neurologischen Symptomen)

Studien: In der Europäischen Datenbank für klinische Prüfungen (EudraCT) finden sich zwei beendete klinische Prüfungen aus Dänemark zur Untersuchung von „low dose“ Naltrexon in der Indikation „Fibromyalgie“, allerdings ohne Bezug zu Long-COVID (EudraCT-Nr. [2015-002972-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002972-26/DK)⁴ und [2016-002081-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002081-31/DK)⁵). Eine weitere dänische klinische Prüfung mit Naltrexon in der Indikation „Fibromyalgie“ und der EudraCT-Nr. [2019-000702-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-000702-30/DK)⁶ wurde Ende Dezember 2022 beendet. Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Eine weitere klinische Prüfung von „low dose“ Naltrexon mit der EudraCT-Nummer [2021-002534-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-002534-16/ES)⁷ in der Indikation „Fibromyalgie“ wurde Ende 2021 in Spanien genehmigt. Die Studie läuft noch.

Off-Label Use-Verfügbarkeit: ja

Low-dose Aripiprazol

(Therapieansatz bei Schmerz, Fatigue und sonstigen neurologischen Symptomen)

Aripiprazol ist für die Behandlung von Patienten mit Schizophrenie ab 15 Jahren sowie für die Behandlung von Manien bei Bipolar-I-Störungen ab 13 Jahren zugelassen (Dosisbereich von 10 mg-30 mg/Tag). Es wird vermutet, dass die Wirksamkeit von Aripiprazol bei Schizophrenie und Bipolar-I-Störung über die Kombination einer partiell agonistischen Wirkung auf Dopamin D2- und Serotonin 5-HT1A-Rezeptoren und einer antagonistischen Wirkung auf Serotonin 5-HT2A-Rezeptoren vermittelt wird.

Aripiprazol werden auch antiinflammatorische Effekte zugeschrieben, die über die Unterdrückung der Produktion proinflammatorischer Zytokine und der mikroglialen Aktivierung, sowie die Modulation der Monozytenreaktion und des Zelltods vermittelt werden (Dinesh 2020, Sobis 2015). Durch diese immunmodulatorische Effekte wurde Aripiprazol als Kandidat für die Behandlung von COVID-19 (Crespo-Facorro 2021) und Myalgische Enzephalopathie/ Chronisches Fatigue Syndrom [ME/CFS] (Crosby 2021) vorgeschlagen.

Studien: Aripiprazol ist ein Wirkstoffkandidat der klinischen Studienplattform für klinische Studien bei Post COVID-19 Syndrom (PCS) und ME/CFS der nationalen klinischen Studiengruppe (NKSG) PCS und ME/CFS. <https://longcoviddeutschland.org/nksg/>. Eine Phase IIa/IIb Dosisfindungsstudie mit niedrig dosierter Aripiprazol Lösung (1mg/ml) in Patienten mit ME/CFS ist im Rahmen dieses Studienprojekts geplant. Ein Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung ist noch nicht eingegangen.

Off-Label Use-Verfügbarkeit: ja

Aripiprazol steht als Tabletten/Schmelztabletten, Depotinjektionslösung und als orale Lösung zur Verfügung. Eine Behandlung im Off-Label Use ist möglich. Dem BfArM liegen keine Zahlen vor, in welchem Ausmaß Aripiprazol zur Behandlung von ME/CFS verwendet wird.

⁴ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002972-26/DK>

⁵ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002081-31/DK>

⁶ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-000702-30/DK>

⁷ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-002534-16/ES>

Weitere Literatur:

Crespo-Facorro B, Ruiz-Veguilla M, Vázquez-Bourgon J, Sánchez-Hidalgo AC, Garrido-Torres N, Cisneros JM, Prieto C, Sainz J. Aripiprazole as a Candidate Treatment of COVID-19 Identified Through Genomic Analysis. *Front Pharmacol.* 2021 Mar 2;12:646701. doi: 10.3389/fphar.2021.646701. PMID: 33762960; PMCID: PMC7982825.

Crosby LD, Kalanidhi S, Bonilla A, Subramanian A, Ballon JS, Bonilla H. Off label use of Aripiprazole shows promise as a treatment for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): a retrospective study of 101 patients treated with a low dose of Aripiprazole. *J Transl Med.* 2021 Feb 3;19(1):50. doi: 10.1186/s12967-021-02721-9. Erratum in: *J Transl Med.* 2021 May 21;19(1):217. PMID: 33536023; PMCID: PMC786017

Dinesh A. A., Islam J., Khan, J., Turkheimer, F., and Vernon, A. C. (2020). Effects of antipsychotic drugs: cross talk between the nervous and innate immune system. *CNS Drugs* 34, 1229. doi:10.1007/s40263-020-00765-x

Sobis J, Rykaczewska-Czerwinska M, Swietochowska E, Gorzyca P (2015). Therapeutic effect of aripiprazole in chronic schizophrenia is accompanied by anti-inflammatory activity. *Pharmacol Rep.* 2015 Apr;67(2):353-9. doi: 10.1016/j.pharep.2014.09.007.

BC 007

(Therapiesatz bei Nachweis von Autoantikörpern)

Zur Wirksamkeit des Aptamers BC 007 bei Long-COVID liegen keine Daten aus klinischen Prüfungen vor. Der Hersteller verweist auf vier erfolgreiche Heilversuche an der Universität Erlangen. Der regulatorische Hintergrund dieser Heilversuche einschließlich der Abgabe von BC 007 an Dritte ist dem BfArM nicht bekannt. Ein Härtefallprogramm gemäß Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV) wurde beim BfArM bisher nicht angezeigt.

Das BfArM hat unlängst zwei Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung mit BC 007 im Kontext von Long-COVID erhalten.

Klinische Prüfung 2022-003452-14

Die klinische Prüfung mit der EudraCT-Nummer 2022-003452-14 und dem Studientitel “*A prospective, double-blind, randomised, parallel group, placebo controlled, multicentre, Phase II study to investigate the efficacy, GPCR autoantibody neutralising effect, safety, and tolerability of BC 007 in participants with long COVID*” des Sponsors *Berlin Cures* wurde am 09.02.2023 nach erfolgreicher Mängelbeseitigung durch das BfArM genehmigt. Die Studie kann, sobald die zustimmende Bewertung durch die zuständige Ethik-Kommission vorliegt, rekrutieren. Derzeit befindet sich die Studie bei der zuständigen Ethik-Kommission im „Clock-Stop“, d.h. die Antworten des Sponsors auf die Fragen der Ethik-Kommission liegen dieser noch nicht vor.

Klinische Prüfung 2022-001781-35

Die klinische Prüfung mit der EudraCT-Nummer 2022-001781-35 und dem Studientitel „*Prospective, explorative, randomized, controlled, double-blind, cross-over phase IIa clinical trial to investigate safety and tolerability as well as potential clinical effects of BC007 in patients with post-COVID syndrome*“ wurde am 30. Januar zur Genehmigung eingereicht und befindet sich derzeit im Assessment. Als Sponsor fungiert das Universitätsklinikum Erlangen.

Off-Label Use-Verfügbarkeit: Da BC 007 nicht zugelassen ist, ist eine Behandlung im Off-Label Use nicht möglich. Eine Behandlung mit BC 007 ist derzeit nur im Rahmen von klinischen Prüfungen möglich. Sobald belastbare Hinweise auf eine klinische Wirksamkeit bei hinreichendem Sicherheitsprofil vorliegen, könnte ein Arzneimittelhärtefallprogramm gemäß AMHV beim BfArM angezeigt werden. § 4 Abs. 8 der Medizinischer Bedarf-Versorgungssicherstellungsverordnung (MedBVS) böte hier die Möglichkeit einer flexibleren Ermessensentscheidung mit Zustimmung des BMG, die allerdings an die Gültigkeit der MedBVS gebunden ist, die zum 31. Dezember dieses Jahres außer Kraft tritt.

Paxlovid®

(Therapieansatz bei viraler Persistenz von SARS-CoV-2)

Studien:

1. Paxlovid for Treatment of Long Covid (STOP-PASC) - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05576662
 - Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 2 Pilotstudie in nicht-hospitalisierten erwachsenen Patienten mit Long Covid (n = 200),
 - Paxlovid (Nirmatrelvir plus Ritonavir) versus Placebo (plus Ritonavir) für 15 Tage,
 - Primärer Endpunkt: Reduktion schwerer Symptome von Long Covid (Core Symptoms Severity Scale Score).
2. A Decentralized Phase 2 Efficacy and Safety Study of Nirmatrelvir/Ritonavir in Adult Participants With Long COVID (PAXLC) - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05668091
 - Dezentralisierte randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte 1:1-Studie der Phase 2 Studie in nicht-hospitalisierten, hochsymptomatischen erwachsenen Teilnehmern mit Long Covid (n = 100),
 - Paxlovid (Nirmatrelvir plus Ritonavir) versus Placebo (plus Ritonavir) für 15 Tage,
 - Primärer Endpunkt Verbesserung der Symptomatik (National Institutes of Health (NIH) Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)).
3. SARS CoV-2 Viral Persistence Study (PASC) - Study of Long COVID-19 (PASC) - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05595369
 - Prospektive, multizentrische, mehrarmige, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Plattformstudie (Substudie der RECOVER Studie^{8,9}) in Patienten mit Post-akuten Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion (n= 1700)
 - Paxlovid (Nirmatrelvir plus Ritonavir) versus Placebo (plus Ritonavir) für 15 Tage,

⁸ <https://recovercovid.org/>

⁹ <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-government-test-pfizers-paxlovid-long-covid-2022-10-27/>

- Verbesserung in einem von drei Symptomclustern (Belastungsintoleranz, kognitive Dysfunktion, autonome Dysfunktion)
 - Change in Exercise intolerance symptom cluster, as measured by the Modified Depaul Symptom Questionnaire-Post Exertional Malaise (DSQ-PEM),
 - Change in Cognitive dysfunction symptom cluster, as measured by Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) cognitive function T-score,
 - Change in Autonomic dysfunction symptom cluster, as measured by the orthostatic hypotension questionnaire (OHQ)

4. Nirmatrelvir and the Risk of Post-Acute Sequelae of COVID-19 (Xie et al., 2022)
(siehe Bericht Geschz. 3.01-2022-55908 vom 25.11.2022)

Off-Label Use-Verfügbarkeit: ja (bei Zustimmung BMG)

Paxlovid wurde vom Bund zentral beschafft und sollte in ausreichender Menge vorliegen. Das BMG müsste prüfen inwieweit der Einsatz von auf Grundlage der MedBVSV beschafften Paxlovid für den Off-Label Gebrauch in Studien erlaubt ist. Aus verschiedenen Anfragen von Patienten wissen wir, dass Interesse besteht Paxlovid Off-Label für Long Covid zu nutzen und wahrscheinlich auch schon Off-Label in dieser Indikation angewendet wird.

Valaciclovir, Famciclovir, Valganciclovir

(Therapieansatz bei viraler Persistenz und Reaktivierung von EBV, HCMV und VZV)

Studien:

Valaciclovir, Famciclovir, Valganciclovir:

Mit Ausnahme der folgenden Informationen sind dem BfArM keine geplanten oder abgeschlossenen Studien im Bereich Long Covid für die oben genannten Substanzen bekannt.

In einem Bericht des IQWiG zum aktuellen Kenntnisstand von myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) vom 6.10.2022 wird von einer Studie von Montoya, 2013, berichtet. In der Studie wurde die Wirkung des antiviralen Medikaments Valganciclovir bei Patientinnen und Patienten mit ME/CFS untersucht. Nach Schlussfolgerung des IQWiG war die Studie nicht groß genug (N=30), um zuverlässig selbst große Unterschiede (etwa Cohens d von 0,8) zu erkennen. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede¹⁰.

Laut einer Webseiten-Mitteilungen vom März 2022 planen die Firmen Virios und BHC die Kombination aus Valaciclovir und Celecoxib (IMC-2) in einer explorativen placebo-kontrollierten Phase 2 Studie bei Long Covid untersuchen zu lassen¹¹. Erste „Top-Line“ Ergebnisse sind für Juni 2023 angekündigt¹².

Explorative Endpunkte: Müdigkeit, Schmerzen, Schlaf, Angst, Depression, kognitive Funktion und generelle Verbesserung der Gesundheit.

Off-Label Use-Verfügbarkeit: ja

¹⁰ https://www.iqwig.de/download/n21-01_me-cfs-aktueller-kenntnisstand_vorbericht_v1-0.pdf

¹¹ <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/virios-bhc-antiviral-long-covid/>

¹² <https://www.wallstreet-online.de/nachricht/16552847-virios-therapeutics-announces-exploratory-long-covid-trial-top-line-data-featuring-combination-of-valacyclovir-and-celecoxib-projected-june-2023>

Valaciclovir, Famciclovir und Valganciclovir stehen als Tabletten zur Verfügung. Valganciclovir ist ebenfalls als Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen verfügbar. Eine Behandlung im Off-Label Use ist möglich. Dem BfArM liegen keine Zahlen vor, in welchem Ausmaß die Substanzen zur Behandlung von ME/CFS oder Long Covid verwendet wird. Verschiedene weitere Antiviralia als Therapieansatz bei viraler Persistenz und Reaktivierung wie Aciclovir werden in der Literatur als mögliche Therapeutika für Long Covid beschrieben.

Sulodexid

(Therapieansatz endotheliale Dysfunction)

Studien: Unter der EudraCT-Nr. [2022-001958-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-001958-36/HU)¹³ wurde eine klinische Prüfung mit dem Titel „*Endothelial protection in convalescent COVID-19 patients. The effect of Sulodexide on serum levels of biomarkers for endothelial dysfunction. A prospective, randomized, placebo-controlled, investigator-initiated trial.*“ in Ungarn im August 2022 genehmigt. Die Studie ist noch nicht beendet.

Off-Label Use-Verfügbarkeit: ja

Probiotika

(Therapieansatz bei gastrointestinalen Symptomen)

Der „Nature“-Artikel bezieht sich bezüglich der Therapie mit Probiotika auf zwei veröffentlichten Studien. Allerdings wurden in beiden Studien nicht Probiotika als Testprodukt eingesetzt, sondern Synbiotika bzw. Präbiotika:

Zhang et al. (Hongkong) haben ein selbst zusammengesetztes Synbiotikum benutzt:

„The three probiotic species included in the formula were selected based on positive correlations with bacterial species found to be depleted in COVID-19 patients from our published work. We also included three specific prebiotics (galactooligosaccharides, xylooligosaccharide, and resistant dextrin) in SIM01 to stimulate the favorable growth and/or enhance activities of the indigenous probiotic bacteria“ SIM01 besteht damit aus Bifidobacteria strains, galactooligosaccharides, xylooligosaccharide, and resistant dextrin.

Thomas et al. (UK) benutzten eine „Phytochemical-rich whole food capsule“, also ein Präbiotikum, das Citrus Sinensis fruit, Chamomile, Curcuma Longa rhizome, Pomegranate und Polygonum cuspidatum root enthält. Erst im weiteren Verlauf der Studie bekamen neu rekrutierte Patienten beider Gruppen, also auch der Placebo Gruppe, zusätzlich eine „probiotic/prebiotic capsule“, die verschiedene Lactobacillus Spezies und Inulin enthielt.

Zugelassene Probiotika gibt es fast nur als Antidiarrhoika, z.T. noch mit der zusätzlichen Indikation „Adjuvans bei chronischen Formen der Akne“ Zudem gibt es noch ein Präparat (Symbioflor) zur Therapie des Reizdarms.

Die meisten Präparate enthalten Saccharomyces boulardii:

Yomogi 250 Hartkapseln, Yomogi Hartkapseln, Ceritract Hartkapseln, Perenterol Hartkapseln, Perenterol derm Hartkapsel, Eubiol Hartkapseln, S. cerevisiae Hansen 250 mg Ardeypharm Hartkapseln, "BOULARDII PZ Hartkapseln, Perocur 250 mg Hartkapseln, Perenterol 250 mg Pulver, Perenterol forte Hartkapseln und VITA Hefekapsel.

¹³ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-001958-36/HU>

Lacteol Hartkapsel und Lacteol Pulver enthalten *Lactobacillus fermentum* und *Lactobacillus delbrueckii*

Symbioflor 2 Tropfen enthalten ein E-Coli Autolysat.

Extra aufgeführt sei INFECTODIARRSTOP LGG, da es nur bei Säuglingen und Kleinkindern eingesetzt wird (zur Behandlung der Diarrhö). Es enthält *Lactobacillus rhamnosus*.

Falls auch die traditionell angewendeten Präparate (zur Unterstützung der Darmfunktion, z. B. bei Darmträgheit und Durchfall) von Interesse sind:

Hylak N enthält (das wässrige Substrat der Stoffwechselprodukte von *Lactobacillus helveticus*, DSM 4183 und Hylak® plus *acidophilus* enthält *Lactobacillus helveticus* + *Lactobacillus acidophilus*.

Paidoflor enthält *Lactobacillus acidophilus*

Omniflora N enthält *Lactobacillus gasseri* und *Bifidobacterium longum*.

Als UAW sind Unverträglichkeit/Überempfindlichkeit bis hin zu Quincke-Ödem und anaphylaktischem Schock aufgeführt.

Bei *Saccharomyces boulardii* zusätzlich

- Flatulenz, ggfs. Obstipation
- Sehr selten: Fungämie bei Patienten mit zentralem Venenkatheter und bei schwerkranken oder immunsupprimierten Patienten
- Nicht bekannt: Sepsis bei schwerkranken oder immunsupprimierten Patienten

Gegenanzeigen sind Patienten mit zentralem Venenkatheter; schwerkranke Patienten oder immunsupprimierte Patienten aufgrund des Fungämierisikos.

Bei der Anwendung bei Erwachsenen unter strenger Beachtung der Gegenanzeigen wäre ein Off Label Use demnach unproblematisch.

Studien: Es sind keine weiteren Studien zu Probiotika bekannt.

Off-Label Use-Verfügbarkeit: ja (s. oben)

Pycnogenol

(Therapieansatz für endotheliale Funktion, Mikrozirkulation, Inflammatorische Biomarker und oxidativem Stress)

Studien: Keine Studien in dieser Indikation in der Europäischen Datenbank EudraCT verzeichnet.

Off-Label Use-Verfügbarkeit: ja

H1- und H2-Antihistaminika (insbesondere Famotidin)

(Therapieansatz bei Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS))

Studien: Keine Studien in der Europäischen Datenbank EudraCT in dieser Indikation für die H2-Antihistaminika Cimetidin, Ranitidin und Famotidin verzeichnet.

Für die H1-Antihistaminika der 1. Generation finden sich ebenfalls in der Europäischen Datenbank keine Studien in dieser Indikation.

Für die H1-Antihistaminika der 2. Generation wurde eine randomisierte doppelblinde klinische Prüfung mit Azelastin, allerdings in der Therapie der akuten COVID-19-Infektion, unter der EudraCT-Nummer [2020-005544-34](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-005544-34)¹⁴ vom BfArM genehmigt.

Off-Label Use-Verfügbarkeit: ja

Beim BfArM sind neben den bereits oben aufgeführten klinischen Prüfungen noch zwei weitere klinische Prüfungen im Kontext von Long/Post Covid eingegangen:

EudraCT-Nr.	Studientitel	Off-Label Use verfügbar
2021-005494-11	A parallel-group treatment, phase 2a, double-blind, placebo-controlled 2-arm study to show improvement of physical function in SF-36 (SF-36-PF) in participants treated with Vericiguat compared to placebo tablets in male and female participants aged 18-50 years with post-COVID-19 syndrome without (PCS) or with (PCS/CFS) fulfillment of ME/CFS criteria (VERI-LONG)	ja
2022-003725-22	Acute effect of Iloprost (Ventavis®) inhalation in patients with exercise-induced pulmonary hypertension after a COVID-19 infection	ja



Prof. Dr. K. Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Prof. Dr. K. Cichutek
Präsident
Paul-Ehrlich-Institut

¹⁴ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-005544-34/DE>

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <11@bmg.bund.de>; <323@bmg.bund.de>
<1@bmg.bund.de>; <32@bmg.bund.de>; <3@bmg.bund.de>;
CC: 10 BfArM <10@bfarm.de>; 10.3 <10.3@bfarm.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 11.06.2021 09:46:41
Betreff: Bericht: "Long COVID"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

11 BMG
53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 11.06.2021

GESCHZ 10.3-2021-26059

Long COVID; u.a. Bericht zu AM, die sich in KP und/oder EU-Zulassungsverfahren befinden, die (auch) in Bezug auf die Indikation "Behandlung der Long COVID Erkrankung" untersucht und bewertet werden.

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 323-52044-01/001 BMG vom 27.05.2021

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bei mehr als einem Drittel der Patient*innen treten nach Ausheilung einer akuten COVID-19-Erkrankung Symptome auf, die unter dem Begriff „Long-COVID“ zusammengefasst werden^{1,2,3}. Für „Long-COVID“ gibt es noch keine einheitliche Definition. Üblicherweise wird dieser Begriff verwendet, um Anzeichen und Symptome zu beschreiben, die nach einer akuten COVID-19-Erkrankung anhalten oder sich entwickeln. Es umfasst folglich sowohl persistierende Symptome einer akuten Erkrankung als auch das sogenannte Post-COVID-Syndrom.

Das Erscheinungsbild von Long-COVID ist sehr unterschiedlich und umfasst insbesondere neurologische, renale, pulmonale, kardiovaskuläre oder hämatologische Symptome.

¹ Carfi A, et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. Post-Acute Care Study Group. JAMA. 2020 Aug 11;324(6):603-605.

² Goërtz YMJ, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? ERJ Open Res. 2020 Oct 26;6(4):00542-2020.

³ Huang C, et al.. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021 Jan 16;397(10270):220-232.

Zurzeit wird davon ausgegangen, dass Long-COVID verursacht wird durch⁴:

1. virusspezifische pathophysiologische Veränderungen;
2. immunologische Aberrationen und entzündliche Schäden als Reaktion auf die akute Infektion;
3. zu erwartende Folgeerscheinungen nach einer schwerwiegenden Erkrankung.

Es gibt bisher keine etablierte Therapie für Long-COVID, so dass diese derzeit explorativ und überwiegend symptomorientiert erfolgt. Eine Leitlinie mit Empfehlungen für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Patienten mit Post-COVID-19 befindet sich derzeit in Vorbereitung⁵.

Im Fokus der Long-COVID- / Post-COVID- Forschung stehen derzeit die Identifizierung und Charakterisierung der wichtigsten klinischen, serologischen, bildgebenden und epidemiologischen Merkmale von COVID-19 in der chronischen Phase der Erkrankung. Wie oben ausgeführt erfolgt der Einsatz von Arzneimitteln derzeit ausschließlich explorativ. Nennenswerte Erfolge sind dem BfArM bisher nicht bekannt.

Weltweit befinden sich verschiedene medikamentöse Ansätze in klinischen Studien. Im Vergleich zu Untersuchungen der akuten COVID-19 Erkrankung laufen jedoch vergleichsweise wenige Studien im Bereich Long-COVID-19. Laut der COVID-NMA Initiative wird mit je 3 Studien am häufigsten das Makrolid-Antibiotikum Clarithromycin sowie das Glucocorticoid Prednisolon untersucht⁶.

Eine Reihe weiterer „neuartiger“ und „repurposed“ Arzneimittel werden derzeit in Studien untersucht. Dem BfArM sind im Bereich Long-COVID u. a. die folgenden Studien bekannt:

1. Helping Alleviate the Longer-term Consequences of COVID-19 (HEAL-COVID) (HEAL-COVID) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04801940>).

Eine randomisierte, offene, placebo-kontrollierte Studie, in welcher das Statin Atorvastatin oder Antikoagulanzen Apixaban im Vergleich zu SoC getestet werden.

2. Efficacy of Adaptogens in Patients with Long COVID-19 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795557>). Eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie (mit ADAPT-232 (Chisan), in welcher ein traditionelles pflanzliches Arzneimittel, bestehend aus einer fixen Kombination von Extrakten aus „Rhodiola rosea-Wurzel, Schisandra chinensis-Beere und Eleutherococcus senti-cosus-Wurzel“, getestet wird.

⁴ Nalbandian A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021 Apr;27(4):601-615.

⁵ <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/020-027.html>

⁶ https://covid-nma.com/treatments_tested/

3. COVID-19 Long-Haulers Study (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04678830>).

Eine randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Phase 2 Studie, in welcher der neuartige CCR5-spezifische Antikörper Leronlimab getestet wird.

4. LYT-100 in Post-acute COVID-19 Respiratory Disease (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04652518>).

Eine randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Phase 2 Studie, in welcher Deupirfenidone (LYT-100), ein Derivat der für Lungenfibrose-Progression zugelassen Substanz Pirfenidone, getestet wird.

5. Efficacy of Montelukast in Mild-moderate Respiratory Symptoms in Patients with Long-COVID-19: (E-SPERANZA) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04695704>)

Eine randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, in welcher das Asthmamedikament Montelukast untersucht wird.

Weiterhin ist uns bekannt, dass unter Federführung von Prof. Dr. Maria Vehreschild (Universitätsklinikum Frankfurt) und Prof. Dr. Oliver Cornely (Universitätsklinikum Köln) derzeit im Netzwerk-Universitätsmedizin (NUM) Förderung in Höhe von circa 6 Millionen Euro für den Aufbau einer therapeutischen Interventionsplattform unter Nutzung der NAPKON-Plattform für Long-COVID eingeworben wird⁷.

Dem BfArM sind weder national noch auf EU-Ebene Anträge auf Zulassung für Arzneimittel oder Anträge auf Indikationserweiterungsstudien bereits zugelassener Arzneimittel im Bereich Long-COVID oder damit assoziierter Teilindikationen bekannt.



Prof. Dr. Karl Broich

⁷ <https://www.netzwerk-universitaetsmedizin.de/>



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

11 BMG
53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 11.06.2021

GESCHZ 10.3-2021-26059

Long COVID; u.a. Bericht zu AM, die sich in KP und/oder EU-Zulassungsverfahren befinden, die (auch) in Bezug auf die Indikation "Behandlung der Long COVID Erkrankung" untersucht und bewertet werden.

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 323-52044-01/001 BMG vom 27.05.2021

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bei mehr als einem Drittel der Patient*innen treten nach Ausheilung einer akuten COVID-19-Erkrankung Symptome auf, die unter dem Begriff „Long-COVID“ zusammengefasst werden^{1,2,3}. Für „Long-COVID“ gibt es noch keine einheitliche Definition. Üblicherweise wird dieser Begriff verwendet, um Anzeichen und Symptome zu beschreiben, die nach einer akuten COVID-19-Erkrankung anhalten oder sich entwickeln. Es umfasst folglich sowohl persistierende Symptome einer akuten Erkrankung als auch das sogenannte Post-COVID-Syndrom.

Das Erscheinungsbild von Long-COVID ist sehr unterschiedlich und umfasst insbesondere neurologische, renale, pulmonale, kardiovaskuläre oder hämatologische Symptome.

¹ Carfi A, et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. Post-Acute Care Study Group. JAMA. 2020 Aug 11;324(6):603-605.

² Goërtz YMJ, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? ERJ Open Res. 2020 Oct 26;6(4):00542-2020.

³ Huang C, et al.. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021 Jan 16;397(10270):220-232.

Zurzeit wird davon ausgegangen, dass Long-COVID verursacht wird durch⁴:

1. virusspezifische pathophysiologische Veränderungen;
2. immunologische Aberrationen und entzündliche Schäden als Reaktion auf die akute Infektion;
3. zu erwartende Folgeerscheinungen nach einer schwerwiegenden Erkrankung.

Es gibt bisher keine etablierte Therapie für Long-COVID, so dass diese derzeit explorativ und überwiegend symptomorientiert erfolgt. Eine Leitlinie mit Empfehlungen für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Patienten mit Post-COVID-19 befindet sich derzeit in Vorbereitung⁵.

Im Fokus der Long-COVID- / Post-COVID- Forschung stehen derzeit die Identifizierung und Charakterisierung der wichtigsten klinischen, serologischen, bildgebenden und epidemiologischen Merkmale von COVID-19 in der chronischen Phase der Erkrankung. Wie oben ausgeführt erfolgt der Einsatz von Arzneimitteln derzeit ausschließlich explorativ. Nennenswerte Erfolge sind dem BfArM bisher nicht bekannt.

Weltweit befinden sich verschiedene medikamentöse Ansätze in klinischen Studien. Im Vergleich zu Untersuchungen der akuten COVID-19 Erkrankung laufen jedoch vergleichsweise wenige Studien im Bereich Long-COVID-19. Laut der COVID-NMA Initiative wird mit je 3 Studien am häufigsten das Makrolid-Antibiotikum Clarithromycin sowie das Glucocorticoid Prednisolon untersucht⁶.

Eine Reihe weiterer „neuartiger“ und „repurposed“ Arzneimittel werden derzeit in Studien untersucht. Dem BfArM sind im Bereich Long-COVID u. a. die folgenden Studien bekannt:

1. Helping Alleviate the Longer-term Consequences of COVID-19 (HEAL-COVID) (HEAL-COVID) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04801940>).

Eine randomisierte, offene, placebo-kontrollierte Studie, in welcher das Statin Atorvastatin oder Antikoagulanzen Apixaban im Vergleich zu SoC getestet werden.

2. Efficacy of Adaptogens in Patients with Long COVID-19 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795557>). Eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie (mit ADAPT-232 (Chisan), in welcher ein traditionelles pflanzliches Arzneimittel, bestehend aus einer fixen Kombination von Extrakten aus „Rhodiola rosea-Wurzel, Schisandra chinensis-Beere und Eleutherococcus senti-cosus-Wurzel“, getestet wird.

⁴ Nalbandian A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021 Apr;27(4):601-615.

⁵ <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/nn/020-027.html>

⁶ https://covid-nma.com/treatments_tested/

3. COVID-19 Long-Haulers Study (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04678830>).

Eine randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Phase 2 Studie, in welcher der neuartige CCR5-spezifische Antikörper Leronlimab getestet wird.

4. LYT-100 in Post-acute COVID-19 Respiratory Disease (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04652518>).

Eine randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Phase 2 Studie, in welcher Deupirfenidone (LYT-100), ein Derivat der für Lungenfibrose-Progression zugelassen Substanz Pirfenidone, getestet wird.

5. Efficacy of Montelukast in Mild-moderate Respiratory Symptoms in Patients with Long-COVID-19: (E-SPERANZA) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04695704>)

Eine randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Phase 3 Studie, in welcher das Asthmamedikament Montelukast untersucht wird.

Weiterhin ist uns bekannt, dass unter Federführung von Prof. Dr. Maria Vehreschild (Universitätsklinikum Frankfurt) und Prof. Dr. Oliver Cornely (Universitätsklinikum Köln) derzeit im Netzwerk-Universitätsmedizin (NUM) Förderung in Höhe von circa 6 Millionen Euro für den Aufbau einer therapeutischen Interventionsplattform unter Nutzung der NAPKON-Plattform für Long-COVID eingeworben wird⁷.

Dem BfArM sind weder national noch auf EU-Ebene Anträge auf Zulassung für Arzneimittel oder Anträge auf Indikationserweiterungsstudien bereits zugelassener Arzneimittel im Bereich Long-COVID oder damit assoziierter Teilindikationen bekannt.

Prof. Dr. Karl Broich

⁷ <https://www.netzwerk-universitaetsmedizin.de/>

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <[REDACTED]@bmg.bund.de>; <117@bmg.bund.de>
<1@bmg.bund.de>; <11@bmg.bund.de>; 3 BfArM
CC: <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 42 <42@bfarm.de>; 4
BfArM <4@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>
Gesendet am: 09.11.2020 12:23:10
Betreff: Bericht: "L-Reg 14060 - E-Mail von Frau Dr. Jana Eckhoff
vom 22.10.2020 zum Thema "Covid-19 mit Vitamin C""

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 09.11.2020

GESCHZ 10-2020-106458

L-Reg 14060 - E-Mail von Frau Dr. Jana Eckhoff vom 22.10.2020 zum Thema "Covid-19 mit Vitamin C"

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 117 BMG vom 04.11.20

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Mit Erlass vom 4. November 2020 bitten Sie um Einschätzung der in der beigefügten Publikation (Wehrmann, 2020; Liu et al. 2020) postulierten Wirksamkeit von Vitamin C bei COVID-19. Hierzu berichten wir wie folgt.

Eine Zulassung Vitamin C-haltiger Arzneimittel zur Prophylaxe oder Therapie von Infektionskrankheiten oder COVID-19 besteht nicht.

Bei der Veröffentlichung *Wehrmann 2020* handelt es sich um einen Review einer Schweizer Allgemeinmedizinerin (praktischen Ärztin) zum Thema „Vitamin C zum Schutz vor SARS CoV-2 und zur Behandlung von COVID-19“ in der Rubrik „Orthomolekulare Medizin“. Die Autorin postuliert in ihrem Artikel eine mögliche Wirksamkeit von Hochdosis Vitamin C bei Prophylaxe und Therapie von COVID-19 und stützt sich hierbei auf Konzepte der orthomolekularen Medizin.

Bei der orthomolekularen Medizin handelt es sich um eine wissenschaftlich nicht anerkannte Richtung der Alternativmedizin, die davon ausgeht, dass Krankheiten im Körper durch ein Ungleichgewicht von Mineralstoffen, Vitaminen oder anderen Stoffen hervorgerufen werden. Im Mittelpunkt der „Therapie“ steht daher die teils hochdosierte Verwendung einer Vielzahl von Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen.

Der Review enthält nur sehr begrenzt Daten zum Einsatz von Vitamin C bei SARS-CoV-2-Infektionen. Die meisten zitierten Publikationen haben keinen Bezug zu COVID-19. Darüber hinaus zitiert die Autorin vielfach einfache Webseiten-Berichte, Pressemitteilungen und Publikationen, die kein Peer-Review Verfahren durchlaufen haben und deren wissenschaftliche Aussagekraft das BfArM als fragwürdig einstuft. Die von der Autorin zitierten ersten vielversprechenden Resultate klinischer Studien zu hochdosierten Vitamin-C-Infusionen bei SARS-CoV-2 Infektionen aus Wuhan mit reduzierter Beatmungs- und Aufenthaltsdauer in der Klinik betreffen die zweite beigefügte Publikation (Liu et al. 2020) und werden im Folgenden diskutiert.

Bei der Publikation *Liu et al. 2020* handelt es sich um die Veröffentlichung eines Studiendesigns zur Untersuchung der Wirksamkeit der intravenösen Hochdosis Gabe von Vitamin C zur Behandlung des akuten Lungenversagens (ARDS) und Multiorganversagens im Zusammenhang mit COVID-19. Die Publikation liefert keine Hinweise zur Wirksamkeit, da sie nur das geplante Design dieser im April 2020 begonnenen chinesischen Studie als multizentrische, prospektive, randomisierte, plazebo-kontrollierte Studie in COVID-19 positiven und intensiv-pflichtigen Erwachsenen beschreibt (NCT04264533)¹. Die Studie musste vor Erreichen der vordefinierten Patientenzahl mangels verfügbarer Patienten abgebrochen werden².

Laut des veröffentlichten Preprints zeigten die Studienergebnisse im primären Endpunkt invasive mechanische Beatmung (IMV)-freie Tage in 28 Tagen keinen Vorteil einer Hochdosis Vitamin C Therapie, so dass sich die von Fr. Wehrmann zitierten ersten vielversprechenden Resultate nicht bestätigt werden konnten. In anderen Parametern wie der Oxygenierungsfunktion der Lunge und der Mortalität nach 28 Tagen zeigte sich in der Studie ein nicht-signifikanter Trend zu Gunsten einer Hochdosis Vitamin C Infusionstherapie³.

Zusammengefasst lassen sich daher aus den beigefügten Publikationen keinerlei Hinweise ableiten, dass (eine intravenöse Hochdosis-Therapie von) Vitamin C bei COVID-19 wirksam ist.

Außerhalb der beiden zitierten Publikationen sind dem BfArM keine kontrollierten Studien bekannt, die eine Wirksamkeit von Vitamin C bei COVID-19 zeigen. Allerdings laufen eine Reihe von Studien zum Nutzen hochdosierter Vitamin C Infusionstherapie bei COVID-19, die weitergehende Ergebnisse liefern könnten⁴.



Prof. Dr. Karl Broich

¹ Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020 Jul 8;10(7):e039519.

² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533>

³ Zhang J, Rao X, Li Y, Zhu Y, Liu F, Guo G, Meng Z, de Backer D, Xiang , Peng Z. Pilot Trial of High-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. Preprint. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-52778/v2>

⁴ Carr AC, Rowe S. The Emerging Role of Vitamin C in the Prevention and Treatment of COVID-19. *Nutrients*. 2020 Oct 27;12(11):E3286.



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 09.11.2020

10-2020-106458

L-Reg 14060 - E-Mail von Frau Dr. Jana Eckhoff vom 22.10.2020 zum Thema "Covid-19 mit Vitamin C"

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 117 BMG vom 04.11.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]

Mit Erlass vom 4. November 2020 bitten Sie um Einschätzung der in der beigefügten Publikation (Wehrmann, 2020; Liu et al. 2020) postulierten Wirksamkeit von Vitamin C bei COVID-19. Hierzu berichten wir wie folgt.

Eine Zulassung Vitamin C-haltiger Arzneimittel zur Prophylaxe oder Therapie von Infektionskrankheiten oder COVID-19 besteht nicht.

Bei der Veröffentlichung *Wehrmann 2020* handelt es sich um einen Review einer Schweizer Allgemeinmedizinerin (praktischen Ärztin) zum Thema „Vitamin C zum Schutz vor SARS CoV-2 und zur Behandlung von COVID-19“ in der Rubrik „Orthomolekulare Medizin“. Die Autorin postuliert in ihrem Artikel eine mögliche Wirksamkeit von Hochdosis Vitamin C bei Prophylaxe und Therapie von COVID-19 und stützt sich hierbei auf Konzepte der orthomolekularen Medizin.

Bei der orthomolekularen Medizin handelt es sich um eine wissenschaftlich nicht anerkannte Richtung der Alternativmedizin, die davon ausgeht, dass Krankheiten im Körper durch ein Ungleichgewicht von Mineralstoffen, Vitaminen oder anderen Stoffen hervorgerufen werden. Im Mittelpunkt der „Therapie“ steht daher die teils hochdosierte Verwendung einer Vielzahl von Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen.

Der Review enthält nur sehr begrenzt Daten zum Einsatz von Vitamin C bei SARS-CoV-2-Infektionen. Die meisten zitierten Publikationen haben keinen Bezug zu COVID-19. Darüber hinaus zitiert die Autorin vielfach einfache Webseiten-Berichte, Pressemitteilungen und Publikationen, die kein Peer-Review Verfahren durchlaufen haben und deren wissenschaftliche Aussagekraft das BfArM als fragwürdig einstuft. Die von der Autorin zitierten ersten vielversprechenden Resultate klinischer Studien zu hochdosierten Vitamin-C-Infusionen bei SARS-CoV-2 Infektionen aus Wuhan mit reduzierter Beatmungs- und Aufenthaltsdauer in der Klinik betreffen die zweite beigefügte Publikation (Liu et al. 2020) und werden im Folgenden diskutiert.

Bei der Publikation *Liu et al. 2020* handelt es sich um die Veröffentlichung eines Studiendesigns zur Untersuchung der Wirksamkeit der intravenösen Hochdosis Gabe von Vitamin C zur Behandlung des akuten Lungenversagens (ARDS) und Multiorganversagens im Zusammenhang mit COVID-19. Die Publikation liefert keine Hinweise zur Wirksamkeit, da sie nur das geplante Design dieser im April 2020 begonnenen chinesischen Studie als multizentrische, prospektive, randomisierte, plazebo-kontrollierte Studie in COVID-19 positiven und intensiv-pflichtigen Erwachsenen beschreibt (NCT04264533)¹. Die Studie musste vor Erreichen der vordefinierten Patientenzahl mangels verfügbarer Patienten abgebrochen werden².

Laut des veröffentlichten Preprints zeigten die Studienergebnisse im primären Endpunkt invasive mechanische Beatmung (IMV)-freie Tage in 28 Tagen keinen Vorteil einer Hochdosis Vitamin C Therapie, so dass sich die von Fr. Wehrmann zitierten ersten vielversprechenden Resultate nicht bestätigt werden konnten. In anderen Parametern wie der Oxygenierungsfunktion der Lunge und der Mortalität nach 28 Tagen zeigte sich in der Studie ein nicht-signifikanter Trend zu Gunsten einer Hochdosis Vitamin C Infusionstherapie³.

Zusammengefasst lassen sich daher aus den beigefügten Publikationen keinerlei Hinweise ableiten, dass (eine intravenöse Hochdosis-Therapie von) Vitamin C bei COVID-19 wirksam ist.

Außerhalb der beiden zitierten Publikationen sind dem BfArM keine kontrollierten Studien bekannt, die eine Wirksamkeit von Vitamin C bei COVID-19 zeigen. Allerdings laufen eine Reihe von Studien zum Nutzen hochdosierter Vitamin C Infusionstherapie bei COVID-19, die weitergehende Ergebnisse liefern könnten⁴.

Prof. Dr. Karl Broich

¹ Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020 Jul 8;10(7):e039519.

² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533>

³ Zhang J, Rao X, Li Y, Zhu Y, Liu F, Guo G, Meng Z, de Backer D, Xiang , Peng Z. Pilot Trial of High-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. Preprint. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-52778/v2>

⁴ Carr AC, Rowe S. The Emerging Role of Vitamin C in the Prevention and Treatment of COVID-19. *Nutrients*. 2020 Oct 27;12(11):E3286.

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>
CC: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 10 BfArM
<10@bfarm.de>; 10.3 <10.3@bfarm.de>
Gesendet am: 27.05.2021 16:49:46
Betreff: Bericht: "L-Reg 16714 - Anfrage Frau MdB Michaela Noll vom
05.05.2021 zum Forschungsvorhaben Prof. Dr. Edwin Bölke
Uni Düsseldorf"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 27.05.2021

GESCHZ 10-2021-24747

L-Reg 16714 - Anfrage Frau MdB Michaela Noll vom 05.05.2021 zum Forschungsvorhaben Prof. Dr. Edwin Bölke Uni Düsseldorf (RES-Q-HR Studie zur Therapie der frühen SARS-CoV-2 Infektion) & fachliche Einschätzung Wirkstoff "Camostat"

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 11 BMG vom 20.05.2021

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wie in unserem Bericht vom 11.12.2020 (GeschZ 10.31.15-2020-113643) dargestellt, wird die genannte klinische Prüfung federführend vom Paul-Ehrlich-Institut bewertet. Wir gehen davon aus, dass die Schwesterbehörde die angefragten Informationen zum Sachstand berichten wird.

In diesem Bericht, wie auch anderen Berichten, hatten wir kurz den angenommenen Wirkmechanismus von Camostat beschrieben, der im Wesentlichen auf der Hemmung der zellulären Aufnahme von SARS-CoV-2-Viren über eine Blockade der membrangebundenen Wirtsprotease TMPRSS2 beruhen soll.

Derzeit sind 25 klinische Prüfungen mit Camostat in der Datenbank *clinicaltrials.gov* im Kontext von COVID-19 gelistet; davon allerdings keine in Kombination mit einem monoklonalen Antikörper. Aus keiner dieser Studien liegen bisher Ergebnisse in *clinicaltrials.gov* vor. Das BfArM hat eine klinische Prüfung mit Camostat in Kombination mit Niclosamid genehmigt (NICCAM-001, EudraCT-Nr. [2020-002233-15](https://www.eudra-ct.eu/number/2020-002233-15)). Sponsor der Studie ist die Charité Research Organisation GmbH. Auch zu dieser klinischen Prüfung liegen uns bisher keine Ergebnisse vor.

Unlängst wurden die Ergebnisse einer in Dänemark durchgeführten randomisierten, plazebo-kontrollierten, doppel-blinden Phase IIa-Studie an 195 hospitalisierten Patienten mit 3x200 mg/d Camostatmesilat über fünf Tage vs. Placebo (2:1) vorab publiziert¹. Für keinen der klinischen Wirksamkeitsendpunkte - einschließlich Mortalität, Zeitdauer bis zu einer klinischen Besserung, Risiko einer Intubation und Zeitdauer bis zum Absetzen einer Sauerstoffgabe - zeigten sich signifikante Unterschiede zu Placebo.

Es gibt nach Kenntnis des BfArM keine Tiermodell-Daten oder Studienergebnisse klinischer Untersuchungen, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Camostat bei Infektion mit SARS-CoV-2 belegen. Dem BfArM sind ebenso keine präklinischen oder klinischen Daten bekannt, welche auf einen zusätzlichen Nutzen der Kombination von Camostat mit anti-SARS-CoV-2 monoklonalen Antikörpern hinweisen. Aus Sicht des BfArM wäre der Nachweis eines synergistischen Effekts *in vitro* wünschenswert, bevor die Anwendung der Kombinationstherapie am Menschen in einer klinischen Studie untersucht wird.

i.V. K.B.

Prof. Dr. Karl Broich

¹ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537021001292>



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 27.05.2021

GESCHZ 10-2021-24747

L-Reg 16714 - Anfrage Frau MdB Michaela Noll vom 05.05.2021 zum Forschungsvorhaben Prof. Dr. Edwin Bölke Uni Düsseldorf (RES-Q-HR Studie zur Therapie der frühen SARS-CoV-2 Infektion) & fachliche Einschätzung Wirkstoff "Camostat"

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 11 BMG vom 20.05.2021

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wie in unserem Bericht vom 11.12.2020 (GeschZ 10.31.15-2020-113643) dargestellt, wird die genannte klinische Prüfung federführend vom Paul-Ehrlich-Institut bewertet. Wir gehen davon aus, dass die Schwesterbehörde die angefragten Informationen zum Sachstand berichten wird.

In diesem Bericht, wie auch anderen Berichten, hatten wir kurz den angenommenen Wirkmechanismus von Camostat beschrieben, der im Wesentlichen auf der Hemmung der zellulären Aufnahme von SARS-CoV-2-Viren über eine Blockade der membrangebundenen Wirtsprotease TMPRSS2 beruhen soll.

Derzeit sind 25 klinische Prüfungen mit Camostat in der Datenbank *clinicaltrials.gov* im Kontext von COVID-19 gelistet; davon allerdings keine in Kombination mit einem monoklonalen Antikörper. Aus keiner dieser Studien liegen bisher Ergebnisse in *clinicaltrial.gov* vor. Das BfArM hat eine klinische Prüfung mit Camostat in Kombination mit Niclosamid genehmigt (NICCAM-001, EudraCT-Nr. [2020-002233-15](#)). Sponsor der Studie ist die Charité Research Organisation GmbH. Auch zu dieser klinischen Prüfung liegen uns bisher keine Ergebnisse vor.

Unlängst wurden die Ergebnisse einer in Dänemark durchgeführten randomisierten, plazebo-kontrollierte, doppel-blinden Phase IIa-Studie an 195 hospitalisierten Patienten mit

3x200 mg/d Camostatmesilat über fünf Tage vs. Placebo (2:1) vorab publiziert¹. Für keinen der klinischen Wirksamkeitsendpunkte - einschließlich Mortalität, Zeitdauer bis zu einer klinischen Besserung, Risiko einer Intubation und Zeitdauer bis zum Absetzen einer Sauerstoffgabe - zeigten sich signifikante Unterschiede zu Placebo.

Es gibt nach Kenntnis des BfArM keine Tiermodell-Daten oder Studienergebnisse klinischer Untersuchungen, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Camostat bei Infektion mit SARS-CoV-2 belegen. Dem BfArM sind ebenso keine präklinischen oder klinischen Daten bekannt, welche auf einen zusätzlichen Nutzen der Kombination von Camostat mit anti-SARS-CoV-2 monoklonalen Antikörpern hinweisen. Aus Sicht des BfArM wäre der Nachweis eines synergistischen Effekts *in vitro* wünschenswert, bevor die Anwendung der Kombinationstherapie am Menschen in einer klinischen Studie untersucht wird.

Prof. Dr. Karl Broich

¹ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537021001292>

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
CC: <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>; 32
<32@bfarm.de>; 10.3 <10.3@bfarm.de>
Gesendet am: 02.07.2021 13:02:34
Betreff: Bericht: "L-Reg 17169 AE 2011 -Schreiben des Bayerischen
Staatsministers Klaus Holetschek"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o.g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de

"Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für
Gesundheit"



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 02.07.2021

GESCHZ 3.01-2021-31761

**L-Reg 17169 AE 2011 -Schreiben des Bayerischen Staatsministers für Gesundheit und Pflege
Klaus Holetschek vom 15.06.2021 zum Thema "Prüfung und Ermöglichung des Einsatzes des
Wirkstoffes Ivermectin als Therapeutikum gegen COVID-19"**

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 24.06.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Seit unseren letzten Berichten vom 08. April und 16. April 2021 hat das BfArM folgende neue Informationen zu Ivermectin.

Die im Antrag des bayerischen Landtags erwähnte WHO-nahe UNITAID hat Ihre Empfehlung zu Ivermectin als COVID-19 Therapeutikum am 31. März 2021 überarbeitet¹. In dieser aktualisierten Version empfiehlt die WHO, Ivermectin nur im Rahmen von klinischen Studien bei Patienten mit COVID-19 einzusetzen. UNITAID begründet diese Empfehlung mit der sehr geringen Evidenzlage des Nutzens von Ivermectin bei COVID-19. Damit deckt sich diese Empfehlung mit der des BfArM, der Arbeitsgruppe COVRIIN am RKI sowie der Empfehlung der EMA.

UNITAID berichtete weiterhin, dass es Vorbereitungen gäbe, Ivermectin in die ANTICOV Studie einzuschließen. ANTICOV ist eine offene, randomisierte, vergleichende, "adaptive Plattformstudie" die „bezahlbare und verfügbare“ Therapien gegen COVID-19 in 13 verschiedenen afrikanischen Ländern testet.

Weiterhin wurde berichtet, dass Ivermectin seit dem 23 Juni 2021 bei Erwachsenen ab 18 Jahren als mögliche Behandlungsoption von COVID-19 in der PRINCIPLE-Studie untersucht wird².

¹ <https://unitaid.org/news-blog/unitaid-statement-regarding-ivermectin-as-a-potential-covid19-treatment/#en>

² <https://www.principlettrial.org/news/ivermectin-to-be-investigated-as-a-possible-treatment-for-covid-19-in-oxford2019s-principle-trial>

Das BfArM hat bisher keinen Antrag auf eine klinische Prüfung mit dem o. g. Wirkstoff in der Indikation COVID - 19 erhalten und somit auch keine klinische Prüfung genehmigt.

Darüber hinaus möchten wir, wie im Bericht vom 17. Februar 2021 ausgeführt, klarstellen, dass auch die Darstellung im Antrag des bayrischen Landtags hinsichtlich der Empfehlung des STAKOB bzw. der Arbeitsgruppe COVRIIN zu Ivermectin am Robert Koch-Institut irreführend ist. Die vollständige Rubrik, unter der die Arbeitsgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut Ivermectin einordnet, lautet „potentiell wirksame Substanzen bisher ohne nachgewiesenen Nutzen in der Behandlung von COVID-19“. Die Arbeitsgruppe COVRIIN bewertet die Datenlage zu Ivermectin weiterhin mit „niedriger Evidenzgrad wg. zahlreicher methodischer Limitationen der bisherigen Studien“ und empfiehlt den „Einsatz zur Therapie oder Prophylaxe nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien“.

Maßgebliche neue Studienergebnisse wurden seit unserem letzten Bericht nicht verzeichnet. Es wurden weiter sowohl positive als auch negative Ergebnisse aus Studien mit verschiedensten Limitationen berichtet. Eine Übersicht der Studien und Ihrem zugrunde liegendem Bias kann auf der Webseite der COVID-NMA Initiative eingesehen werden³. Das BfArM sieht daher weiterhin die Wirksamkeit von Ivermectin auf Basis der vorliegenden Daten sowohl für die Prophylaxe als auch die Therapie von COVID-19 zum aktuellen Zeitpunkt als nicht hinreichend belegt an.

Zum Einsatz von Ivermectin in der Slowakei ist dem BfArM folgendes bekannt. Ivermectin ist in der Slowakei nicht zugelassen weder für COVID-19 noch für andere Indikationen wie beispielsweise die Behandlung von Skabies (Krätze). Hinsichtlich des Einsatzes von Ivermectin in der Slowakei stellt sich aus Sicht des BfArM die Situation wie folgt dar:

Am 26. Januar 2021 erteilte der slowakische Gesundheitsminister Marek Krajci eine Ausnahmegenehmigung für das in der Slowakei nicht zugelassene Ivermectin, welches bereits seit einem halben Jahr auf "compassionate basis" in der Slowakei eingesetzt wurde. Die Entscheidung zum Einsatz von Ivermectin wurde ohne Beteiligung der slowakischen Arzneimittelbehörde (sukl.sk) getroffen. Alle Ärzte und praktizierenden (Haus-)Ärzte konnten Ivermectin bei leichten Covid-Symptomen verschreiben und die Patienten konnten es in jeder öffentlichen Apotheke erhalten. Für diesen Zweck wurde Ivermectin aus Österreich importiert, ebenfalls mit der Ausnahmegenehmigung des Gesundheitsministeriums. In der Folge lief der Einsatz von Ivermectin in der Slowakei „unkontrolliert“ außerhalb von Studien und an der slowakischen Arzneimittelbehörde vorbei und wurde direkt vom Gesundheitsministerium der Slowakischen Republik verwaltet. Die Kontakt-E-Mail-Adresse der zuständigen Personen im slowakischen Gesundheitsministerium lauten:

Martina.Hromadkova@health.gov.sk ; iva.cepova@health.gov.sk

³ https://covid-nma.com/living_data/index.php?treatment1=Ivermectin&submit=Validate#comparisons_div

Seit etwa 1-2 Monaten soll die „unkontrollierte“ Anwendung von Ivermectin in der Slowakei eingedämmt werden und Ivermectin soll nur noch im Rahmen einer durch die SUKL genehmigten slowakischen Studie angewendet werden⁴. Das Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit einer frühen Verabreichung von Ivermectin an drei aufeinanderfolgenden Tagen hinsichtlich der Verhinderung einer SARS-CoV-2-bedingten Hospitalisierung bei Erwachsenen über 50 Jahren zu untersuchen⁵.



Prof. Dr. Karl Broich

⁴ Ivermectin to prevent SARS-CoV-2 (COVID-19) hospitalization in subjects over 50 - A multicentre, phase III, double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety of early administration of Ivermectin during 3 consecutive days to prevent SARS CoV-2 (COVID-19) hospitalization in adults older than 50 years of age. https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/databazy-a-servis/vyhadavanie-liekov-zdravotnickych-pomocok-a-zmien-v-liekovej-databaze/vyhľadavanie-v-databaze-klinických-skusani?page_id=5444&ct_medicament=6&ct_eudract=&ct_workstation=&ct_examiner=&ct_city=

⁵ https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/databazy-a-servis/vyhadavanie-liekov-zdravotnickych-pomocok-a-zmien-v-liekovej-databaze/vyhľadavanie-v-databaze-klinických-skusani?page_id=5444&ct_medicament=6&ct_eudract=&ct_workstation=&ct_examiner=&ct_city=



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 02.07.2021

GESCHZ 3.01-2021-31761

**L-Reg 17169 AE 2011 -Schreiben des Bayerischen Staatsministers für Gesundheit und Pflege
Klaus Holetschek vom 15.06.2021 zum Thema "Prüfung und Ermöglichung des Einsatzes des
Wirkstoffes Ivermectin als Therapeutikum gegen COVID-19"**

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 24.06.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Seit unseren letzten Berichten vom 08. April und 16. April 2021 hat das BfArM folgende neue Informationen zu Ivermectin.

Die im Antrag des bayerischen Landtags erwähnte WHO-nahe UNITAID hat Ihre Empfehlung zu Ivermectin als COVID-19 Therapeutikum am 31. März 2021 überarbeitet¹. In dieser aktualisierten Version empfiehlt die WHO, Ivermectin nur im Rahmen von klinischen Studien bei Patienten mit COVID-19 einzusetzen. UNITAID begründet diese Empfehlung mit der sehr geringen Evidenzlage des Nutzens von Ivermectin bei COVID-19. Damit deckt sich diese Empfehlung mit der des BfArM, der Arbeitsgruppe COVRIIN am RKI sowie der Empfehlung der EMA.

UNITAID berichtete weiterhin, dass es Vorbereitungen gäbe, Ivermectin in die ANTICOV Studie einzuschließen. ANTICOV ist eine offene, randomisierte, vergleichende, "adaptive Plattformstudie" die „bezahlbare und verfügbare“ Therapien gegen COVID-19 in 13 verschiedenen afrikanischen Ländern testet.

Weiterhin wurde berichtet, dass Ivermectin seit dem 23 Juni 2021 bei Erwachsenen ab 18 Jahren als mögliche Behandlungsoption von COVID-19 in der PRINCIPLE-Studie untersucht wird².

¹ <https://unitaid.org/news-blog/unitaid-statement-regarding-ivermectin-as-a-potential-covid19-treatment/#en>

² <https://www.principletrial.org/news/ivermectin-to-be-investigated-as-a-possible-treatment-for-covid-19-in-oxford2019s-principle-trial>

Das BfArM hat bisher keinen Antrag auf eine klinische Prüfung mit dem o. g. Wirkstoff in der Indikation COVID - 19 erhalten und somit auch keine klinische Prüfung genehmigt.

Darüber hinaus möchten wir, wie im Bericht vom 17. Februar 2021 ausgeführt, klarstellen, dass auch die Darstellung im Antrag des bayrischen Landtags hinsichtlich der Empfehlung des STAKOB bzw. der Arbeitsgruppe COVRIIN zu Ivermectin am Robert Koch-Institut irreführend ist. Die vollständige Rubrik, unter der die Arbeitsgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut Ivermectin einordnet, lautet „potentiell wirksame Substanzen bisher ohne nachgewiesenen Nutzen in der Behandlung von COVID-19“. Die Arbeitsgruppe COVRIIN bewertet die Datenlage zu Ivermectin weiterhin mit „niedriger Evidenzgrad wg. zahlreicher methodischer Limitationen der bisherigen Studien“ und empfiehlt den „Einsatz zur Therapie oder Prophylaxe nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien“.

Maßgebliche neue Studienergebnisse wurden seit unserem letzten Bericht nicht verzeichnet. Es wurden weiter sowohl positive als auch negative Ergebnisse aus Studien mit verschiedensten Limitationen berichtet. Eine Übersicht der Studien und Ihrem zugrunde liegendem Bias kann auf der Webseite der COVID-NMA Initiative eingesehen werden³. Das BfArM sieht daher weiterhin die Wirksamkeit von Ivermectin auf Basis der vorliegenden Daten sowohl für die Prophylaxe als auch die Therapie von COVID-19 zum aktuellen Zeitpunkt als nicht hinreichend belegt an.

Zum Einsatz von Ivermectin in der Slowakei ist dem BfArM folgendes bekannt. Ivermectin ist in der Slowakei nicht zugelassen weder für COVID-19 noch für andere Indikationen wie beispielsweise die Behandlung von Skabies (Krätze). Hinsichtlich des Einsatzes von Ivermectin in der Slowakei stellt sich aus Sicht des BfArM die Situation wie folgt dar:

Am 26. Januar 2021 erteilte der slowakische Gesundheitsminister Marek Krajci eine Ausnahmegenehmigung für das in der Slowakei nicht zugelassene Ivermectin, welches bereits seit einem halben Jahr auf "compassionate basis" in der Slowakei eingesetzt wurde. Die Entscheidung zum Einsatz von Ivermectin wurde ohne Beteiligung der slowakischen Arzneimittelbehörde (sukl.sk) getroffen. Alle Ärzte und praktizierenden (Haus-)Ärzte konnten Ivermectin bei leichten Covid-Symptomen verschreiben und die Patienten konnten es in jeder öffentlichen Apotheke erhalten. Für diesen Zweck wurde Ivermectin aus Österreich importiert, ebenfalls mit der Ausnahmegenehmigung des Gesundheitsministeriums. In der Folge lief der Einsatz von Ivermectin in der Slowakei „unkontrolliert“ außerhalb von Studien und an der slowakischen Arzneimittelbehörde vorbei und wurde direkt vom Gesundheitsministerium der Slowakischen Republik verwaltet. Die Kontakt-E-Mail-Adresse der zuständigen Personen im slowakischen Gesundheitsministerium lauten:

Martina.Hromadkova@health.gov.sk ; iva.cepova@health.gov.sk

³ https://covid-nma.com/living_data/index.php?treatment1=Ivermectin&submit=Validate#comparisons_div

Seit etwa 1-2 Monaten soll die „unkontrollierte“ Anwendung von Ivermectin in der Slowakei eingedämmt werden und Ivermectin soll nur noch im Rahmen einer durch die SUKL genehmigten slowakischen Studie angewendet werden⁴. Das Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit einer frühen Verabreichung von Ivermectin an drei aufeinanderfolgenden Tagen hinsichtlich der Verhinderung einer SARS-CoV-2-bedingten Hospitalisierung bei Erwachsenen über 50 Jahren zu untersuchen⁵.

Prof. Dr. Karl Broich

⁴ Ivermectin to prevent SARS-CoV-2 (COVID-19) hospitalization in subjects over 50 - A multicentre, phase III, double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety of early administration of Ivermectin during 3 consecutive days to prevent SARS CoV-2 (COVID-19) hospitalization in adults older than 50 years of age. https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/databazy-a-servis/vyhadavanie-liekov-zdravotnickych-pomocok-a-zmien-v-liekovej-databaze/vyhľadavanie-v-databaze-klinických-skusani?page_id=5444&ct_medicament=6&ct_eudract=&ct_workstation=&ct_examiner=&ct_city=

⁵ https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/databazy-a-servis/vyhadavanie-liekov-zdravotnickych-pomocok-a-zmien-v-liekovej-databaze/vyhľadavanie-v-databaze-klinických-skusani?page_id=5444&ct_medicament=6&ct_eudract=&ct_workstation=&ct_examiner=&ct_city=

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '113@bmg.bund.de' <113@bmg.bund.de>;
'114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
CC: '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 6 BfArM <6@bfarm.de>; 61
<61@bfarm.de>; 63 <63@bfarm.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 35 <35@bfarm.de>
Gesendet am: 25.03.2020 17:30:45
Betreff: Bericht: "L-Reg Nr. 10060; Schreiben von MdB Hauptmann:
COVID-19 Forschung der BiancoScience GmbH"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-3219
FAX +49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL leitung@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 25.03.2020

GESCHZ 6-2020-58178

L-Reg Nr. 10060; Schreiben von MdB Hauptmann: COVID-19 Forschung der BiancoScience GmbH

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 113-42002-05 vom 16.03.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf o. g. Erlass teilen wir mit, dass das BfArM bisher keinen Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung der Fa. BiancoScience GmbH erhalten hat.

Auch wurden bisher weder wissenschaftliche Beratungsgespräche noch Kick-Off-Meetings seitens des Innovationsbüro auf Antrag der Fa. BiancoScience GmbH durchgeführt. Allerdings wurde im Jahr 2015 beim BfArM eine wissenschaftliche Beratung im Zusammenhang mit einer Produktentwicklung zur Tumorthherapie durch die Universität Jena durchgeführt. An dieser Beratung haben Wissenschaftler teilgenommen, die nun auch bei der Firma BiancoScience tätig sind, die eine Ausgründung der Universität Jena ist.

Die Firma BiancoScience GmbH will eine Plattform-Technologie (Virion Dome Plattform) entwickeln, die eine schnell einsetzbare Therapiemöglichkeit bei zukünftigen Corona-Ausbrüchen und Virus-Pandemien bieten soll. Das Ziel ist die Entwicklung eines sogenannten siRNA-Prodrugs zur Inhalation in Kombination mit einem Diagnosesystem. Die Plattform-Technik soll als eine Standby-Technologie für zukünftige virale Bedrohungen entwickelt werden.

Der postulierte Wirkmechanismus beruht auf einer kurzen RNA-Sequenz und einem chemisch konjugierten Peptid, das die siRNA inaktiviert. Das Peptid ist so konzipiert, dass es von Virusproteasen gespalten werden kann. Die aktivierte siRNA zerstört die infizierte Zelle, wodurch die Replikation des Virus gestoppt wird.

Bislang hat die Firma das siRNA-Prodrug-Konzept im Bereich der Tumorthherapie entwickelt. Klinische Prüfungen, die die Sicherheit und Wirksamkeit beim Menschen belegen, sind noch nicht durchgeführt worden. Von Seiten der Firma wird postuliert, dass das Produkt sich in anti-tumoralen Studien in vivo als wirksam und nebenwirkungsfrei erwiesen hat. Auch das geplante Diagnostiksystem soll sich in anderem Kontext als hochempfindlich erwiesen haben. Auch wird postuliert, dass man bei angemessener Finanzierung in sechs bis neun Monaten in die klinische Phase eintreten könne.

Belastbare Informationen, dass es sich bei dem Produkt, das entwickelt werden soll, um eine wirksame antivirale Therapie handelt, liegen nicht vor, da das Produkt derzeit noch nicht existiert. Vielmehr hat die Firma BiancoScience bislang Produktentwicklung im Bereich der Tumorthherapie betrieben.

Aus Sicht der klinischen Prüfung ist das vorgeschlagene Konzept aber sicher interessant und es könnte sich bei diesem Vorhaben um ein aussichtreiches Forschungsvorhaben handeln. Es dürfte relativ einfach sein, den Wirkstoff herzustellen. Erhebliche Schwierigkeiten könnten sich aber bei der Entwicklung einer inhalativen Darreichungsform ergeben. Bei anderen RNA-basierten Produkten zur Inhalation hat es sich in der Vergangenheit gezeigt, dass es nicht einfach oder sogar unmöglich ist, den Wirkstoff in hinreichenden Mengen an den Zielort, d. h. in die Zelle zu transportieren. Viele klinische Studien wurden in frühen Phasen abgebrochen.

Da bisher keine präklinischen und insbesondere keine klinischen Prüfungen bezüglich der Wirksamkeit und der Sicherheit vorliegen, lässt sich aus hiesiger Sicht mangels Daten nicht beurteilen, wie vielversprechend dieser Ansatz ist.

Dem potenziellen Antragsteller sollte eine zeitnahe Beratung durch das Innovationsbüro des BfArM angeboten werden. Anschließend kann eine weitere Prognose für das Entwicklungsvorhaben gegeben werden.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 25.03.2020

6-2020-58178

L-Reg Nr. 10060; Schreiben von MdB Hauptmann: COVID-19 Forschung der BiancoScience GmbH

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 113-42002-05 vom 16.03.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf o. g. Erlass teilen wir mit, dass das BfArM bisher keinen Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung der Fa. BiancoScience GmbH erhalten hat.

Auch wurden bisher weder wissenschaftliche Beratungsgespräche noch Kick-Off-Meetings seitens des Innovationsbüro auf Antrag der Fa. BiancoScience GmbH durchgeführt. Allerdings wurde im Jahr 2015 beim BfArM eine wissenschaftliche Beratung im Zusammenhang mit einer Produktentwicklung zur Tumorthherapie durch die Universität Jena durchgeführt. An dieser Beratung haben Wissenschaftler teilgenommen, die nun auch bei der Firma BiancoScience tätig sind, die eine Ausgründung der Universität Jena ist.

Die Firma BiancoScience GmbH will eine Plattform-Technologie (Virion Dome Platform) entwickeln, die eine schnell einsetzbare Therapiemöglichkeit bei zukünftigen Corona-Ausbrüchen und Virus-Pandemien bieten soll. Das Ziel ist die Entwicklung eines sogenannten siRNA-Prodrugs zur Inhalation in Kombination mit einem Diagnosesystem. Die Plattform-Technik soll als eine Standby-Technologie für zukünftige virale Bedrohungen entwickelt werden.

Der postulierte Wirkmechanismus beruht auf einer kurzen RNA-Sequenz und einem chemisch konjugierten Peptid, das die siRNA inaktiviert. Das Peptid ist so konzipiert, dass es von Virusproteasen gespalten werden kann. Die aktivierte siRNA zerstört die infizierte Zelle, wodurch die Replikation des Virus gestoppt wird.

Bislang hat die Firma das siRNA-Prodrug-Konzept im Bereich der Tumorthherapie entwickelt. Klinische Prüfungen, die die Sicherheit und Wirksamkeit beim Menschen belegen, sind noch nicht durchgeführt worden. Von Seiten der Firma wird postuliert, dass das Produkt sich in anti-tumoralen Studien in vivo als wirksam und nebenwirkungsfrei erwiesen hat. Auch das geplante Diagnostiksystem soll sich in anderem Kontext als hochempfindlich erwiesen haben. Auch wird postuliert, dass man bei angemessener Finanzierung in sechs bis neun Monaten in die klinische Phase eintreten könne.

Belastbare Informationen, dass es sich bei dem Produkt, das entwickelt werden soll, um eine wirksame antivirale Therapie handelt, liegen nicht vor, da das Produkt derzeit noch nicht existiert. Vielmehr hat die Firma BiancoScience bislang Produktentwicklung im Bereich der Tumorthherapie betrieben.

Aus Sicht der klinischen Prüfung ist das vorgeschlagene Konzept aber sicher interessant und es könnte sich bei diesem Vorhaben um ein aussichtreiches Forschungsvorhaben handeln. Es dürfte relativ einfach sein, den Wirkstoff herzustellen. Erhebliche Schwierigkeiten könnten sich aber bei der Entwicklung einer inhalativen Darreichungsform ergeben. Bei anderen RNA-basierten Produkten zur Inhalation hat es sich in der Vergangenheit gezeigt, dass es nicht einfach oder sogar unmöglich ist, den Wirkstoff in hinreichenden Mengen an den Zielort, d. h. in die Zelle zu transportieren. Viele klinische Studien wurden in frühen Phasen abgebrochen.

Da bisher keine präklinischen und insbesondere keine klinischen Prüfungen bezüglich der Wirksamkeit und der Sicherheit vorliegen, lässt sich aus hiesiger Sicht mangels Daten nicht beurteilen, wie vielversprechend dieser Ansatz ist.

Dem potenziellen Antragsteller sollte eine zeitnahe Beratung durch das Innovationsbüro des BfArM angeboten werden. Anschließend kann eine weitere Prognose für das Entwicklungsvorhaben gegeben werden.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
'123@bmg.bund.de' <123@bmg.bund.de>;
An: '124@bmg.bund.de' <124@bmg.bund.de>;
'114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '11@bmg.bund.de'
<11@bmg.bund.de>; '12@bmg.bund.de' <12@bmg.bund.de>;
CC: 9 BfArM <9@bfarm.de>; 93 <93@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 21.01.2021 14:59:03
Betreff: Bericht: "MdB Schwarz: "Gründe für Versagung
Notfallzulassungen"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 21.01.2021

GESCHZ 9.01-2021-121150

MdB Schwarz: "Notfallzulassung photophysikalisches Verfahren zur Mund-, Nase- und Rachendesinfektion; Notfallzulassung Photolase PPD";

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Das BfArM hat die in der Anlage beigefügte E-Mail von Herrn MdB Andreas Schwarz erhalten. Nachfolgend übersenden wir unsere Stellungnahme zu den in der E-Mail aufgeworfenen Fragen zur weiteren Verwendung im Rahmen Ihrer Antwort an den MdB.

Zu Frage 1: Ich bitte Sie daher um Auskunft, ob Ihre Versagung der Notfallzulassung auf Zweifeln an der Wirksamkeit des Verfahrens beruht (und falls ja, worauf solche Zweifel gründen), oder ob Zweifel an der behaupteten Nebenwirkungsfreiheit bestehen (und falls ja, worauf solche Zweifel gründen), oder ob hier vor allem formale Ablehnungsgründe ausschlaggebend waren

Aktuelle Literatur weist Methylenblau eine photodynamische Wirkung zu. Eine solche wird dem Farbstoff auch in der vorliegenden Gebrauchsanweisung und dem Dokument „Biokompatibilität – Photolase AntiCoV by Möller Medical Sensitizer und Applikatoren“ zugesprochen: Zwei verschiedene Reaktionstypen führen zur Bildung von reaktiven Verbindungen aus dem stabilen Zustand. Bei der Typ-1-Reaktion entstehen freie Radikale, die wieder mit Sauerstoff reagieren und zur Bildung von beispielsweise Superoxiden und Peroxiden führen. Während der Typ-2-Reaktion wird Triplett-Sauerstoff, der durch Anregung von Methylenblau durch Lichteinwirkung und dessen Reaktion mit endogenem Sauerstoff gebildet wird, in den hochreaktiven Singulett-Zustand überführt.

Beide Reaktionstypen sind als pharmakologisch zu bewerten. So legt der Hersteller auch selbst Daten zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des Sensitizers vor.

Nach der Bewertung des BfArM handelt es sich bei Methylenblau entsprechend seiner pharmakologischen Wirkweise also nicht um ein Medizinprodukt und eine Sonderzulassung nach Artikel 59 MDR in Verbindung mit § 7 MPDG ist entsprechend nicht möglich. Der Antrag war daher abzulehnen.

Fragen zur Wirksamkeit, Sicherheit oder Nebenwirkungsfreiheit wurden aufgrund der Ablehnung der Sonderzulassung aus den genannten formalen Gründen nicht näher betrachtet.

Die Antragstellerin hat inzwischen Widerspruch gegen den Ablehnungsbescheid eingelegt. Der Widerspruch befindet sich derzeit in der Prüfung.

Zu Frage 2: Weiterhin bitte ich Sie um eine Erläuterung, warum die Notfallzulassung der Photolase PPD versagt wurde, obwohl einige andere Medizinprodukte die ebenfalls (und zwar sogar in viel höherer Konzentration) Methylenblau-basiert sind, weiterhin in der EU als Medizinprodukt der Klasse 2A zertifiziert sind. So zum Beispiel auch der Sensitizer der deutschen Firma Heltschl, der in einer jüngst im American Journal of Virology veröffentlichten Studie (übrigens auch unter Mitarbeit der Universität Paderborn) mit großem klinischen Erfolg zur Mund-, Nase- und Rachendesinfektion von Sars-Cov2 eingesetzt wurde (Reduction of the Viral Load by Non-Invasive Photodynamic Therapy in Early Stages of COVID-19 infection. Am J of Viro and Dis. 2020; 2(1): 01-05, allerdings wurde in dieser Studie mit Lasern-Irridiation gearbeitet, was einen prophylaktischen Einsatz in der breiten Bevölkerung ausschließt), und einige andere mehr.

Nach §6 Absatz 2 MPG müssen Medizinprodukte, um in Europa in Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden zu können, ein Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen, nach dessen erfolgreichem Abschluss vom Hersteller das CE-Kennzeichen angebracht wird. Ausnahmen diesbezüglich gelten z. B. für Produkte für klinische Prüfungen oder für solche, für die eine Sonderzulassung erteilt wurde.

An den Konformitätsbewertungsverfahren ist das BfArM nicht beteiligt und es sind dementsprechend für die jeweiligen Produkte hier keine Verfahrensdetails bekannt, insbesondere auch nicht die jeweilige Entscheidungsgrundlage zur Abgrenzung des Produktes. Eine Entscheidung des BfArM zur Abgrenzung und/oder Risikoklassifizierung einzelner

Medizinprodukte erfolgt gem. §13 Abs. 2 bzw. 3 MPG ausschließlich auf Antrag des Herstellers, seiner benannten Stelle oder der zuständigen Landesbehörde.

In Deutschland liegt die Zuständigkeit für das Überwachen des Verkehrs mit Medizinprodukten bei den für den Hersteller oder seinen europäischen Bevollmächtigten örtlich zuständigen Landesbehörden (§ 25 MPG), denen auch das Inverkehrbringen neuer Produkte vom Hersteller anzuzeigen ist. In diese Überwachung ist das BfArM nicht eingebunden. Entsprechend empfehlen wir, Fragen zum rechtmäßigen Inverkehrbringen einzelner Produkte mit der für den jeweiligen Hersteller zuständigen Landesbehörde zu klären.

Ergänzende Anmerkung zum möglichen Inverkehrbringen als Arzneimittel

Ein ggfs. angestrebter Marktzugang als Arzneimittel bringt die entsprechenden Implikationen zum Wirksamkeitsnachweis mit sich. Für eine Zulassung als Arzneimittel werden in jedem Fall klinische Studien benötigt, die die Wirksamkeit und Sicherheit in der angestrebten Indikation belegen. Ggf. können ergänzend Daten herangezogen werden, die für dieses Verfahren, das in anderen Bereichen bereits angewendet wird, vorliegen. Dies muss jedoch im Einzelfall geprüft werden. Das BfArM steht hier zu einer Beratung gerne zur Verfügung.

Die erwähnte Publikation von Schikora und Plavin: *Reduction of the Viral Load by Non-Invasive Photodynamic Therapy in Early Stages of COVID-19 infection* (Am J of Viro and Dis. 2020; 2(1): 01-05) beschreibt eine klinische Studie zur Wirksamkeit der photodynamischen Therapie (PDT) unter Verwendung von Methylenblau (Heltschl GmbH, Germany). Die Durchführung einer solchen Studie wird prinzipiell begrüßt. Zu der Frage, ob und wie ggfs. ein kurzfristiger Marktzugang als Arzneimittel möglich ist, kann jedoch auf Basis der vorgelegten limitierten Informationen zum jetzigen Zeitpunkt fachlich keine konkrete Bewertung abgegeben werden. Das BfArM sieht das Verfahren weiterhin zumindest grundsätzlich als geeignet an, zu einer möglichen Therapie von SARS-CoV2- und anderen Infektionen entwickelt zu werden.



Prof. Dr. Karl Broich

Von: Schwarz Andreas MdB-Intern
An: [REDACTED]
Gesendet am: 18.01.2021 09:32:35
Betreff: Zulassung - Ihr Zeichen: 93.14-5640-S-1315/20

>
> Sehr geehrter [REDACTED],
>
> wie ich höre, haben Sie jüngst unter o.a. Aktenzeichen die Notfallzulassung eines photophysikalischen Verfahrens zur Mund- Nase und Rachendesinfektion abgelehnt.
>
> Da der Grossteil der infektiösen Sars Cov 2 Viruslast der Welt sich auf den Schleimhäuten in unserem Mund, Nase und Rachen befinden, es aber bisher kein ausreichend wirksames und nebenwirkungsfreies Verfahren zur regelmäßigen prophylaktischen Desinfektion dieser Schleimhäute gibt, ist eine effiziente massive Reduktion der Viruslast in unserer Bevölkerung bisher nicht möglich. Da aber keine Pandemie ohne eine Eingrenzung des Erregerpools besiegt werden kann, besteht – auch um die wirtschaftlichen Konsequenzen der Pandemie und die Eingriffe in unsere Freiheitsrechte so weit wie irgend möglich zu beschränken – ein dringender Bedarf nach einem nebenwirkungsfreien, kostengünstigen und von der breiten Bevölkerung einfach und regelmäßig anwendbaren Verfahren zur Desinfektion genau der Regionen, auf denen sich der Großteil der gesamten Welt- Viruslast auch befindet, also unseres Mundes, unserer Nase und unseres Rachens
>
> Ich bitte Sie daher um Auskunft, ob Ihre Versagung der Notfallzulassung auf Zweifeln an der Wirksamkeit des Verfahrens beruht (und falls ja, worauf solche Zweifel gründen), oder ob Zweifel an der behaupteten Nebenwirkungsfreiheit bestehen (und falls ja, worauf solche Zweifel gründen), oder ob hier vor allem formale Ablehnungsgründe ausschlaggebend waren.
>
> Weiterhin bitte ich Sie um eine Erläuterung, warum die Notfallzulassung der Photolase PPD versagt wurde, obwohl einige andere Medizinprodukte die ebenfalls (und zwar sogar in viel höherer Konzentration) Methylenblau-basiert sind, weiterhin in der EU als Medizinprodukt der Klasse 2A zertifiziert sind. So zum Beispiel auch der Sensitizer der deutschen Firma Heltschl, der in einer jüngst im American Journal of Virology veröffentlichten Studie (übrigens auch unter Mitarbeit der Universität Paderborn) mit großem klinischen Erfolg zur Mund-, Nase- und Rachendesinfektion von Sars-Cov2 eingesetzt wurde (Reduction of the Viral Load by Non-Invasive Photodynamic Therapy in Early Stages of COVID-1 infection. Am J of Viro and Dis. 2020; 2(1): 01-05, allerdings wurde in dieser Studie mit Lasern-Irradiation gearbeitet, was einen prophylaktischen Einsatz in der breiten Bevölkerung ausschließt), und einige andere mehr.
> Vor dem Hintergrund der Dramatik der Situation und der Dringlichkeit der Zulassung zumindest irgendeines effizienten und nebenwirkungsfreien Desinfektionsverfahrens für Mund-, Nase-, und Rachen wäre ich für eine rasche und umfassende Erläuterung sehr dankbar.
>
> Mit besten Grüßen

Andreas Schwarz MdB

Von meinem iPad gesendet

Von: Schwarz Andreas MdB-Intern
<andreas.schwarz.mdb@bundestag.de>
An: [REDACTED]bfarm.de>
Gesendet am: 18.01.2021 09:32:35
Betreff: Zulassung - Ihr Zeichen: 93.14-5640-S-1315/20

>
> Sehr geehrter [REDACTED]
>
> wie ich höre, haben Sie jüngst unter o.a. Aktenzeichen die Notfallzulassung eines photophysikalischen Verfahrens zur Mund- Nase und Rachendesinfektion abgelehnt.
>
> Da der Grossteil der infektiösen Sars Cov 2 Viruslast der Welt sich auf den Schleimhäuten in unserem Mund, Nase und Rachen befinden, es aber bisher kein ausreichend wirksames und nebenwirkungsfreies Verfahren zur regelmäßigen prophylaktischen Desinfektion dieser Schleimhäute gibt, ist eine effiziente massive Reduktion der Viruslast in unserer Bevölkerung bisher nicht möglich. Da aber keine Pandemie ohne eine Eingrenzung des Erregerpools besiegt werden kann, besteht – auch um die wirtschaftlichen Konsequenzen der Pandemie und die Eingriffe in unsere Freiheitsrechte so weit wie irgend möglich zu beschränken – ein dringender Bedarf nach einem nebenwirkungsfreien, kostengünstigen und von der breiten Bevölkerung einfach und regelmäßig anwendbaren Verfahren zur Desinfektion genau der Regionen, auf denen sich der Großteil der gesamten Welt-Viruslast auch befindet, also unseres Mundes, unserer Nase und unseres Rachens
>
> Ich bitte Sie daher um Auskunft, ob Ihre Versagung der Notfallzulassung auf Zweifeln an der Wirksamkeit des Verfahrens beruht (und falls ja, worauf solche Zweifel gründen), oder ob Zweifel an der behaupteten Nebenwirkungsfreiheit bestehen (und falls ja, worauf solche Zweifel gründen), oder ob hier vor allem formale Ablehnungsgründe ausschlaggebend waren.
>
> Weiterhin bitte ich Sie um eine Erläuterung, warum die Notfallzulassung der Photolase PPD versagt wurde, obwohl einige andere Medizinprodukte die ebenfalls (und zwar sogar in viel höherer Konzentration) Methylenblau-basiert sind, weiterhin in der EU als Medizinprodukt der Klasse 2A zertifiziert sind. So zum Beispiel auch der Sensitizer der deutschen Firma Heltschl, der in einer jüngst im American Journal of Virology veröffentlichten Studie (übrigens auch unter Mitarbeit der Universität Paderborn) mit großem klinischen Erfolg zur Mund-, Nase- und Rachendesinfektion von Sars-Cov2 eingesetzt wurde (Reduction of the Viral Load by Non-Invasive Photodynamic Therapy in Early Stages of COVID-1 infection. Am J of Viro and Dis. 2020; 2(1): 01-05, allerdings wurde in dieser Studie mit Lasern-Irradiation gearbeitet, was einen prophylaktischen Einsatz in der breiten Bevölkerung ausschließt), und einige andere mehr.
> Vor dem Hintergrund der Dramatik der Situation und der Dringlichkeit der Zulassung zumindest irgendeines effizienten und nebenwirkungsfreien Desinfektionsverfahrens für Mund-, Nase-, und Rachen wäre ich für eine rasche und umfassende Erläuterung sehr dankbar.
>
> Mit besten Grüßen
Andreas Schwarz MdB

Von meinem iPad gesendet



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 21.01.2021

GESCHZ 9.01-2021-121150

MdB Schwarz: "Notfallzulassung photophysikalisches Verfahren zur Mund-, Nase- und Rachendesinfektion; Notfallzulassung Photolase PPD";

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Das BfArM hat die in der Anlage beigefügte E-Mail von Herrn MdB Andreas Schwarz erhalten. Nachfolgend übersenden wir unsere Stellungnahme zu den in der E-Mail aufgeworfenen Fragen zur weiteren Verwendung im Rahmen Ihrer Antwort an den MdB.

Zu Frage 1: Ich bitte Sie daher um Auskunft, ob Ihre Versagung der Notfallzulassung auf Zweifeln an der Wirksamkeit des Verfahrens beruht (und falls ja, worauf solche Zweifel gründen), oder ob Zweifel an der behaupteten Nebenwirkungsfreiheit bestehen (und falls ja, worauf solche Zweifel gründen), oder ob hier vor allem formale Ablehnungsgründe ausschlaggebend waren

Aktuelle Literatur weist Methylenblau eine photodynamische Wirkung zu. Eine solche wird dem Farbstoff auch in der vorliegenden Gebrauchsanweisung und dem Dokument „Biokompatibilität – Photolase AntiCoV by Möller Medical Sensitizer und Applikatoren“ zugesprochen: Zwei verschiedene Reaktionstypen führen zur Bildung von reaktiven Verbindungen aus dem stabilen Zustand. Bei der Typ-1-Reaktion entstehen freie Radikale, die wieder mit Sauerstoff reagieren und zur Bildung von beispielsweise Superoxiden und Peroxiden führen. Während der Typ-2-Reaktion wird Triplett-Sauerstoff, der durch Anregung von Methylenblau durch Lichteinwirkung und dessen Reaktion mit endogenem Sauerstoff gebildet wird, in den hochreaktiven Singulett-Zustand überführt.

Beide Reaktionstypen sind als pharmakologisch zu bewerten. So legt der Hersteller auch selbst Daten zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des Sensitizers vor.

Nach der Bewertung des BfArM handelt es sich bei Methylenblau entsprechend seiner pharmakologischen Wirkweise also nicht um ein Medizinprodukt und eine Sonderzulassung nach Artikel 59 MDR in Verbindung mit § 7 MPDG ist entsprechend nicht möglich. Der Antrag war daher abzulehnen.

Fragen zur Wirksamkeit, Sicherheit oder Nebenwirkungsfreiheit wurden aufgrund der Ablehnung der Sonderzulassung aus den genannten formalen Gründen nicht näher betrachtet.

Die Antragstellerin hat inzwischen Widerspruch gegen den Ablehnungsbescheid eingelegt. Der Widerspruch befindet sich derzeit in der Prüfung.

Zu Frage 2: Weiterhin bitte ich Sie um eine Erläuterung, warum die Notfallzulassung der Photolase PPD versagt wurde, obwohl einige andere Medizinprodukte die ebenfalls (und zwar sogar in viel höherer Konzentration) Methylenblau-basiert sind, weiterhin in der EU als Medizinprodukt der Klasse 2A zertifiziert sind. So zum Beispiel auch der Sensitizer der deutschen Firma Heltschl, der in einer jüngst im American Journal of Virology veröffentlichten Studie (übrigens auch unter Mitarbeit der Universität Paderborn) mit großem klinischen Erfolg zur Mund-, Nase- und Rachendesinfektion von Sars-Cov2 eingesetzt wurde (Reduction of the Viral Load by Non-Invasive Photodynamic Therapy in Early Stages of COVID-19 infection. Am J of Viro and Dis. 2020; 2(1): 01-05, allerdings wurde in dieser Studie mit Lasern-Irridiation gearbeitet, was einen prophylaktischen Einsatz in der breiten Bevölkerung ausschließt), und einige andere mehr.

Nach §6 Absatz 2 MPG müssen Medizinprodukte, um in Europa in Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden zu können, ein Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen, nach dessen erfolgreichem Abschluss vom Hersteller das CE-Kennzeichen angebracht wird. Ausnahmen diesbezüglich gelten z. B. für Produkte für klinische Prüfungen oder für solche, für die eine Sonderzulassung erteilt wurde.

An den Konformitätsbewertungsverfahren ist das BfArM nicht beteiligt und es sind dementsprechend für die jeweiligen Produkte hier keine Verfahrensdetails bekannt, insbesondere auch nicht die jeweilige Entscheidungsgrundlage zur Abgrenzung des Produktes. Eine Entscheidung des BfArM zur Abgrenzung und/oder Risikoklassifizierung einzelner

Medizinprodukte erfolgt gem. §13 Abs. 2 bzw. 3 MPG ausschließlich auf Antrag des Herstellers, seiner benannten Stelle oder der zuständigen Landesbehörde.

In Deutschland liegt die Zuständigkeit für das Überwachen des Verkehrs mit Medizinprodukten bei den für den Hersteller oder seinen europäischen Bevollmächtigten örtlich zuständigen Landesbehörden (§ 25 MPG), denen auch das Inverkehrbringen neuer Produkte vom Hersteller anzuzeigen ist. In diese Überwachung ist das BfArM nicht eingebunden. Entsprechend empfehlen wir, Fragen zum rechtmäßigen Inverkehrbringen einzelner Produkte mit der für den jeweiligen Hersteller zuständigen Landesbehörde zu klären.

Ergänzende Anmerkung zum möglichen Inverkehrbringen als Arzneimittel

Ein ggfs. angestrebter Marktzugang als Arzneimittel bringt die entsprechenden Implikationen zum Wirksamkeitsnachweis mit sich. Für eine Zulassung als Arzneimittel werden in jedem Fall klinische Studien benötigt, die die Wirksamkeit und Sicherheit in der angestrebten Indikation belegen. Ggf. können ergänzend Daten herangezogen werden, die für dieses Verfahren, das in anderen Bereichen bereits angewendet wird, vorliegen. Dies muss jedoch im Einzelfall geprüft werden. Das BfArM steht hier zu einer Beratung gerne zur Verfügung.

Die erwähnte Publikation von Schikora und Plavin: *Reduction of the Viral Load by Non-Invasive Photodynamic Therapy in Early Stages of COVID-19 infection* (Am J of Viro and Dis. 2020; 2(1): 01-05) beschreibt eine klinische Studie zur Wirksamkeit der photodynamischen Therapie (PDT) unter Verwendung von Methylenblau (Heltschl GmbH, Germany). Die Durchführung einer solchen Studie wird prinzipiell begrüßt. Zu der Frage, ob und wie ggfs. ein kurzfristiger Marktzugang als Arzneimittel möglich ist, kann jedoch auf Basis der vorgelegten limitierten Informationen zum jetzigen Zeitpunkt fachlich keine konkrete Bewertung abgegeben werden. Das BfArM sieht das Verfahren weiterhin zumindest grundsätzlich als geeignet an, zu einer möglichen Therapie von SARS-CoV2- und anderen Infektionen entwickelt zu werden.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
<11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 23 <23@bfarm.de>;
[REDACTED]@bfarm.de; 2 BfArM
CC: <2@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]@bfarm.de; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 10 BfArM
<10@bfarm.de>; [REDACTED]
<[REDACTED]@bfarm.de>
Gesendet am: 20.06.2023 12:34:41
Betreff: Bericht: "Metformin klinische Prüfung Long COVID"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o.g. Betreff.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

[REDACTED]

Leitungsbüro
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Dienstsitz Bonn

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Telefon: +49 (0)228 99 307-3219
Fax: +49 (0)228 99 307-5514
E-Mail: [REDACTED]@bfarm.de / leitung@bfarm.de
Internet: <http://www.bfarm.de>
Twitter: www.twitter.com/bfarm_de

Das BfArM ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG).



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 20.06.2023

GESCHZ 10-2023-25967

Metformin klinische Prüfung Long COVID

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 14.06.23

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf obigen Erlass berichten wir wie folgt:

Zu der Frage welche Informationen dem BfArM in diesem Zusammenhang vorliegen berichten wir, dass dem BfArM keine eigenen Informationen weder aus der wissenschaftlichen Beratung noch aus der klinischen Prüfung vorliegen. In der Publikationsdatenbank „PubMed“ finden sich verschiedene Publikationen zu möglichen Effekten von Metformin bei akuten COVID-19 Infektionen. Die meisten dieser Studien beschäftigen sich jedoch mit dem Einsatz von Metformin bei SARS-COV-2- infizierten Patienten, die an Diabetes mellitus Typ 2 leiden. Typ 2 Diabetes ist ein bekannter Risikofaktor für einen schweren COVID-19 Verlauf. Hier hatte Metformin überwiegend einen positiven Effekt. So zeigte eine Meta-Analyse, dass Metformin sowohl im unbereinigten (Odds Ratio (OR) 0,61 [95 % Konfidenzintervall: 0,53-0,71], $p < .00001$) als auch im bereinigten Modell (OR 0,78 [95 % Konfidenzintervall: 0,69-0,88], $p < .00001$) signifikant mit einer geringeren Sterblichkeit bei COVID-19-Patienten mit Typ 2 Diabetes verbunden war.

Bei der im Ärzteblatt und Tagesspiegel beschriebenen klinischen Prüfung handelt es sich um die Publikation von Bramante CT et al. mit dem Titel „Outpatient treatment of COVID-19 and

incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial”¹:

Bei dieser randomisierten, verblindeten und Placebo-kontrollierten Studie wurde ein positiver Effekt von Metformin auf das Long-COVID-Risiko berichtet. COVID-OUT untersuchte zunächst ab 30. Dezember 2020 in einer 1:1 Randomisierung den Einfluss von Metformin gegenüber Placebo. Im weiteren Studienverlauf wurden ab 21. Mai 2021 die folgenden Kombinationen von Arzneistoffen untersucht (1:1:1:1:1-Randomisierung): Metformin + Ivermectin; Placebo + Ivermectin; Metformin + Fluvoxamin; Placebo + Fluvoxamin; Metformin + Placebo; Placebo + Placebo.

Im Zeitraum von Mai 2021 bis einschließlich Januar 2022 wurden Erwachsene mit Übergewicht/Adipositas ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) im Alter von 30 bis 85 Jahren eingeschlossen. Eine Erkrankung mit Typ2 Diabetes war hier im Gegensatz zu den oben berichteten Studien kein Einschlusskriterium. Es durften nicht mehr als 7 Tage seit dem ersten Auftreten von COVID-19-Symptomen bei Erstinfektion vergangen sein, und die Diagnose der Infektion (SARS-CoV-2-positiver PCR- oder Antigentest) durfte nicht mehr als 3 Tage zurückliegen. Der primäre (zusammengesetzte) Endpunkt (am Tag 14) bestand aus den folgenden Komponenten:

- (1) Hypoxämie ($\leq 93\%$ bei mindestens zwei Messungen; zu Hause bestimmt)
- (2) Besuch der Notaufnahme
- (3) Hospitalisierung
- (4) Tod durch COVID-19

Das Ergebnis für den primären Endpunkt (akute COVID-Erkrankung) wurde 2022 publiziert²:

Daten von 1323 Patienten wurden analysiert. Der primäre Endpunkt wurde für Metformin (über 6 Tage hinweg titriert auf maximal 1500 mg/Tag) nicht erreicht: adjusted Odds Ratio (OR) 0,84 (95% KI, 0,66 – 1,09); im Vergleich: Ivermectin adjusted OR: 1,39 (95% KI, 0,72-2,69) und Fluvoxamine adjusted OR: 1,17 (95% KI, 0,57-2,40). Auch Ivermectin und Fluvoxamin beeinflussten die Covid-Symptomatik nicht signifikant.

Nachdem die Hypoxämie-Komponente aus der Analyse ausgeschlossen wurde, ergab sich ein deutlicher Effekt von Metformin: Das Risiko für das Eintreten eines Endpunktes aus den Komponenten (2) bis (4) wurde durch Metformin um 42% gesenkt [adjusted OR: 0.58 (95% KI, 0.35 – 0.94). Das nachträgliche Ausschließen der Hypoxämie-Komponente wurde dadurch gerechtfertigt, dass Hypoxie-Messungen mit dem Pulsoximeter zu Hause gemäß einer FDA-Verlautbarung als unzuverlässig einzustufen sind. Dies war jedoch zum Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht bekannt.

Das Ergebnis für den Long-COVID-Endpunkt wurde im Juni 2023 publiziert¹:

Der Einfluss der o.g. Medikationen auf die Inzidenz von Long-COVID (monatlicher Follow-up für 300 Tage, Abfrage per Fragebogen an Tag (Post-Randomisierung) 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270 und 300) wurde als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Hier gingen nur die Daten der Patienten ein, die mindestens einen Fragebogen am Tag 180 oder später komplettiert ausgefüllt hatten. Dieser sekundäre Endpunkt wurde erst im April 2021 und damit nach dem Start der

¹ Bramante CT, Buse JB, et al (2023) *Lancet Infect Dis.*, doi: 10.1016/S1473-3099(23)00299-2

² Bramante CT, Huling JD, et al (2022) *N Engl J Med.* **387**(7):599-610

COVID-OUT-Studie hinzugefügt. Long COVID war ursprünglich nicht im Originalprotokoll spezifiziert, da es zum Zeitpunkt der Studieninitiiierung im Jahre 2020 noch nicht bekannt war.

Von den 1323 Teilnehmern, deren Daten für den primären Endpunkt ausgewertet worden waren, (s.o.) stimmten 1125 dem Long-term Follow-up für Long-COVID zu. Von diesen 1125 Teilnehmern waren 631 (56,1%) weiblich und 494 (43,9%) männlich. 44 Frauen (7,0% der Frauen) waren schwanger. Das mittlere Alter betrug 45 Jahre und der mittlere BMI betrug 29,8 kg/m² (interquartile range (IQR) 27,0–34,2). Patienten, die auf einem Fragebogen die Frage „Hat Ihnen ein medizinischer Betreuer gesagt, dass Sie Long-COVID haben?“ mit „Ja“ ankreuzten, wurden als Long-COVID erkrankt erfasst.

564 Patienten erhielten Metformin, 561 erhielten Placebo. Bis Tag 300 gab es 94 Long-COVID-Diagnosen (8,4%), 35 davon bei Metformin-behandelten Patienten (35/564 [6,2%]) und 59 in der Placebo-Gruppe (59/561 [10,5%]). Metformin senkte also das Risiko für Long COVID um 42% (Hazard Ratio (HR): 0,58; 95% KI, 0,38 – 0,89; p=0,09).

Der Effekt war stärker ausgeprägt, wenn Metformin innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn gegeben worden war [HR: 0,37 (95% KI, 0,15–0,95)]; bei Einnahme ab 4 Tagen nach Symptombeginn war die HR 0,64 (95% KI, 0,40 – 1,03).

Beurteilung der Studiendaten:

Für sich genommen sind die Ergebnisse interessant und liefern einen Hinweis darauf, dass Metformin bei übergewichtigen und adipösen Patienten bei akuter COVID-Infektion eine Wirkung haben sowie das Risiko für Long-COVID senken könnte. Anhand der Studie lässt sich jedoch keine Aussage treffen, ob Metformin bei der normalgewichtigen Bevölkerung im gleichen Ausmaß wirksam wäre. Bei Patienten mit einem BMI unter 30 kg/m² war die Reduktion des Long-COVID-Risiko nicht mehr signifikant (HR 0,80 (0,44 – 1,46)). Die Literatur zeigt einen Zusammenhang zwischen höherem BMI und höherem Long-COVID-Risiko^{3,4}. In der COVID-OUT-Studie ist daher durch die Begrenzung auf übergewichtige und adipöse Patienten das Risiko für Long-COVID wahrscheinlich höher als in der Normalbevölkerung.

Eine Reihe von Limitationen sind weiterhin zu beachten. Long-COVID ist eine Sammelbezeichnung von unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern, welche insbesondere neurologische, pulmonale, kardiovaskuläre oder hämatologische Symptome nach einer COVID-19 Infektion umfasst. Üblicherweise wird der Begriff Long-COVID verwendet, um anhaltende Beschwerden zu beschreiben, die ab einer Zeitspanne von vier Wochen nach einer SARS-CoV-2-Infektion auftreten. Die Persistenz der Beschwerden von mehr als zwölf Wochen wird als Post-COVID-Syndrom bezeichnet. Da die Studie keine Auskunft gibt wie lange die Beschwerden der Patienten nach COVID-19 Infektion schon anhielten, verwenden wir im Folgenden nur die Bezeichnung Long-COVID.

Die AWMF S1-Leitlinie Long-COVID unterscheidet in der Gesamtgruppe aller Patient*innen mit einem Long-COVID-Syndrom vier Subtypen⁵:

1. Patientinnen und Patienten, die wegen einer COVID-19-Erkrankung intensivmedizinisch behandelt wurden und an einem "Post-Intensive-Care-Syndrome" (PICS) leiden,

³ Tsampasian V, Elghazaly H, et al (2023) JAMA Intern Med. 183(6):566–580

⁴ Wang S, Li Y, et al (2023) JAMA Intern Med. 183(3):232–241

⁵ <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-027>, Version: 2.0, Stand: 17.08.2022

2. Patientinnen und Patienten, die in der Folge der COVID-19-Erkrankung mit zeitlicher Latenz an Folgekrankheiten wie z. B. kardiovaskulären Komplikationen, kognitiven Leistungsstörungen oder einer posttraumatischen Belastungsstörung erkranken,
3. Patientinnen und Patienten, die vor allem aufgrund einer deutlichen Erschöpfungssymptomatik und Belastungsinsuffizienz mit/ohne Dyspnoe anhaltend in ihrer Teilhabe am Sozial- und Arbeitsleben deutlich beeinträchtigt sind sowie
4. Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Beschwerden, die in ihrem Alltag nicht wesentlich beeinträchtigt sind.

Es ist ein Schwachpunkt der Studie, dass jegliche Details zur Long-COVID Diagnose fehlen und Long-COVID nachträglich als sekundärer Endpunkt in die Studie eingefügt wurde. Zudem ist die Long-COVID Diagnostik während der Follow-up Phase von nicht an der Studie beteiligtem Personal, wie verschiedenen Fachärzten, aber auch Chiropraktikern durchgeführt worden. Hierdurch ist nicht gesichert, dass Long-COVID einheitlich diagnostiziert wurde und den gängigen Kriterien entspricht. Weiterhin bleibt durch fehlende Informationen zum Schweregrad der akuten COVID-Erkrankung und Folgekrankheiten der akuten COVID-Infektion unklar, in welche der o.g. Long-COVID Subtyp-Gruppen die Patienten der COVID-OUT Studie fallen.

Zwar ist der Median des BMI, die Häufigkeit von Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen in den beiden Studienarmen Metformin/Placebo angegeben, aber es fehlen Informationen zur Verteilung anderer wichtiger Risikofaktoren wie chronischer Lungenerkrankungen, welche Einfluss auf die Schwere der COVID-19 Erkrankung und damit auch Long-COVID haben. Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, ob die Schwere und Relevanz der Risikofaktoren zwischen den Studienarmen vergleichbar war.

Eine weitere Limitation ist, dass die Studie keine Auskunft dazu gibt, wie Diabetes-Erkrankungen kontrolliert wurden. Zwar hatte nur ein kleiner Anteil der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn Typ 2 Diabetes [Metformin-Gruppe: 6 (1,1%); Placebo-Gruppe: 11 (2,0%)]; allerdings ist Metformin ein Medikament zur Behandlung des Typ 2 Diabetes und Diabetes stellt wiederum einen Risikofaktor für einen schweren COVID-Verlauf und damit indirekt für Long-COVID dar. Letztlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit Typ-2 Diabetes in der Placebogruppe ein erhöhtes Risiko für eine schwere COVID-19 Erkrankung und Long-COVID aufgrund ihrer unzureichend kontrollierten Diabetes-Erkrankung hatten. Es ist zu bemerken, dass keiner der 17 Patienten mit Typ2 Diabetes (Metformin oder Placebo) eine Long-COVID Erkrankung entwickelte.

Die Studie liefert keine Informationen zu Begleittherapien und insbesondere möglichen COVID-19 Therapien. Zwar war laut Studienprotokoll eine Reihe von Komedikationen ausgeschlossen und im Studienprotokoll findet sich der Hinweis, dass über den Ausschluss von COVID-19-Behandlungen ein Gremium entscheidet, aber es bleibt unklar, ob effektive verfügbare Therapien wie Remdesivir oder bei schwereren Verläufen Dexamethason angewandt wurden und zwischen den Studienarmen gleichverteilt waren.

Weiterhin können die Hinweise auf die Wirksamkeit von Metformin bei akutem COVID-19 auch aus methodischen Gründen nur mit Vorsicht interpretiert werden, da der Teilendpunkt Hypoxämie nachträglich aus der Analyse ausgeschlossen wurde und es keine Kontrolle für die Multiplizität gab. Bereits ein geringer Verlust von Patienten in der Nachbeobachtung könnte zudem die Genauigkeit eines möglichen Effekts von Metformin verfälscht haben, da andere Komponenten des primären Endpunkts wie Krankenhausaufenthalte (1,4%) und Tod (0,2%)

selten waren. Zusätzlich basierte der Effekt der Metformin-Therapie maßgeblich auf der Komponente „Besuch der Notaufnahme“, welcher von den verbliebenen Endpunkten am stärksten subjektiv beeinflussbar ist.

Positiv ist anzumerken, dass das Design der Studie als prospektive, randomisierte, verblindete, placebo-kontrollierte Studie das Risiko mindert, dass die bekannten und unbekannten Störgrößen ungleich zwischen den Gruppen verteilt sind. Es ist aber letztlich auf Basis der verfügbaren Daten zu dieser Studie nicht einschätzbar, ob grundlegende Unterschiede zwischen der Metformin- und der Kontrollgruppe bestanden, die möglicherweise zu einer limitierten Vergleichbarkeit und Überschätzung der Effekte in dieser Studie führen könnten.

Bezüglich der Sicherheit der Anwendung von Metformin ist basierend auf den verfügbaren Daten abzuleiten, dass während der Studie keine schwerwiegenden Medikamenten-induzierten Nebenwirkungen auftraten. Die Informationen zu Nebenwirkungen konzentrieren sich weitgehend auf die Veränderungen der COVID-19 Symptome. Hier schien Diarrhoe unter Metformin häufiger berichtet worden zu sein.

Die folgenden Ausführungen zur Wirkung von Metformin bei COVID-19/Long COVID sollten nur als Hypothese angesehen werden, da Metformin eine Vielzahl von Effekten besitzt und noch nicht einmal eine klare mechanistische Erklärung für die antidiabetische Wirkung existiert. Darüber hinaus sind die Gründe für die Entstehung von Long-COVID weiterhin unklar. In der Literatur wurde gezeigt, dass Metformin bei Mäusen, die fettreich ernährt wurden, nicht nur die Serumspiegel pro-inflammatorischer Zytokine (IL-6 und TNF- α) reduzierte, sondern auch die Expression von M1-Makrophagen-Markern (CD11c und MCP-1) im Fettgewebe herabsetzte. Das legt nahe, dass Metformin den mit Adipositas verbundenen Entzündungszustand verringern kann⁶. In eine ähnliche Richtung gehen Ergebnisse, im Zellmodell (Monozyten), die nahelegen, dass Metformin die Entzündungsantwort während einer SARS-CoV2-Infektion hemmen könnte⁷. Es ist möglich, dass die Metformin-induzierte Aktivierung von AMP-aktivierter Proteinkinase (AMPK)⁸, die wiederum zu einer Hemmung von mTOR führt, an den Effekten von Metformin bei COVID-19 beteiligt ist⁹. Sofern man von einer fehlgeleiteten Aktivierung des Immunsystems als Ursache von Long-COVID ausgeht, erscheint ein positiver Effekt von Metformin auf Long-COVID mechanistisch plausibel.

Auffällig ist, dass die Risikoreduktion für Long-COVID (Bramante et al, 2023) konsistent mit dem primären Outcome der o.g. Vorgängerstudie für eine schwere COVID-19 Erkrankung (Bramante et al, 2022) erscheint. Metformin reduzierte das Risiko für Besuche der Notaufnahme, Krankenhausaufenthalte und Tod durch COVID-19 nach 14 Tagen um 42,3 % und das Risiko für Long-COVID nach 300 Tagen um 41,3 % im Vergleich zu Placebo. Eine weitere Hypothese wäre daher, dass der Effekt von Metformin auf Long-COVID eine Folge der Wirkung von Metformin auf den Krankheitsverlauf im akuten Stadium ist. Aus der Literatur ist bekannt, dass das Risiko für Long-COVID mit der Schwere des COVID-19-Krankheitsverlaufs korreliert¹⁰. Leider berichtet die Studie keine Details, wie viele Long-COVID erkrankte Patienten vorher einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 hatten.

Es ist unklar, ob es auch „anti-Long-COVID“-Effekte gibt, wenn Metformin später als 7 Tage nach Symptombeginn einer COVID-19 Infektion eingesetzt wird. Anhand der Studie lässt sich nicht

⁶ Jing Y, Wu F, Li D et al (2018) *Mol Cell Endocrinol.* 461:256-264

⁷ Cory TJ, Emmons RS, Yarbrow JR et al (2021). *Front Immunol.* 12:733921

⁸ Zhou G, Myers R, Li Y, et al (2001) *J Clin Invest.* 108(8):1167-74

⁹ Khalid T, Hasan A, et al (2023) *Mol Biol Rep.* 50(3):2701-2711

¹⁰ Hedberg P, Granath F, Bruchfeld J et al (2023) *J Intern Med.* 293(2):246-258.

ableiten, ob Metformin zur Behandlung von manifestem Long-COVID eingesetzt werden kann. Außerdem ist fraglich, inwieweit die Studiendaten, die sich nur auf COVID Ersterkrankungen beziehen, auf den inzwischen gestiegenen Anteil an Reinfektionen übertragbar sind. Allerdings war der positive Effekt von Metformin auf das Risiko von Long-COVID im Studienverlauf unabhängig von der dominanten SARS-COV-2 Variante und zu Zeiten der Omikron Variante nachweisbar (HR 0,45 (0,18 – 1,11)). Geimpft bzw. geboostert waren 57,8% bzw. 5,3 % der Patienten im Metformin-Arm und 52% bzw. 4,8% der Patienten im Placebo-Arm. In der Gruppe der geimpften Patienten hatte Metformin in der vorliegenden Studie keinen wesentlichen Long-COVID-prophylaktischen Effekt (HR 0,85 (0,46 – 1,56)). Es stellt sich daher die Frage, ob die Ergebnisse der Studie auf die heutige Situation mit einer Bevölkerung mit hoher Grundimmunität, hervorgerufen durch Impfung und natürliche Infektion, übertragbar sind.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Metformin eine Option bei der Vorbeugung von Long-COVID sein könnte. Weitere Studien wären jedoch notwendig, um den Effekt zu bestätigen.

Zu der Frage welche Kenntnisse das BfArM zu klinischen Prüfungen mit Metformin für die Therapie von Long COVID hat, berichten wir, dass in den europäischen Datenbanken *EudraCT* und *CTIS* keine Einträge für klinische Prüfungen mit Metformin in der Indikation COVID-19 bzw. Long- oder Post-COVID zu finden sind. Auch die internationale Datenbank für klinische Prüfungen *clinicaltrials.gov* verzeichnet nur zwei klinische Studien mit Metformin in der Indikation (Long-/Post-) COVID. Eine davon ist die oben beschriebene Studie von Bramante et al., die andere Studie wurde zurückgezogen.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 20.06.2023

GESCHZ 10-2023-25967

Metformin klinische Prüfung Long COVID

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 14.06.23

Berichterstatter/in:

[REDACTED]

Bezugnehmend auf obigen Erlass berichten wir wie folgt:

Zu der Frage welche Informationen dem BfArM in diesem Zusammenhang vorliegen berichten wir, dass dem BfArM keine eigenen Informationen weder aus der wissenschaftlichen Beratung noch aus der klinischen Prüfung vorliegen. In der Publikationsdatenbank „PubMed“ finden sich verschiedene Publikationen zu möglichen Effekten von Metformin bei akuten COVID-19 Infektionen. Die meisten dieser Studien beschäftigen sich jedoch mit dem Einsatz von Metformin bei SARS-COV-2- infizierten Patienten, die an Diabetes mellitus Typ 2 leiden. Typ 2 Diabetes ist ein bekannter Risikofaktor für einen schweren COVID-19 Verlauf. Hier hatte Metformin überwiegend einen positiven Effekt. So zeigte eine Meta-Analyse, dass Metformin sowohl im unbereinigten (Odds Ratio (OR) 0,61 [95 % Konfidenzintervall: 0,53-0,71], $p < .00001$) als auch im bereinigten Modell (OR 0,78 [95 % Konfidenzintervall: 0,69-0,88], $p < .00001$) signifikant mit einer geringeren Sterblichkeit bei COVID-19-Patienten mit Typ 2 Diabetes verbunden war.

Bei der im Ärzteblatt und Tagesspiegel beschriebenen klinischen Prüfung handelt es sich um die Publikation von Bramante CT et al. mit dem Titel „Outpatient treatment of COVID-19 and

incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial”¹:

Bei dieser randomisierten, verblindeten und Placebo-kontrollierten Studie wurde ein positiver Effekt von Metformin auf das Long-COVID-Risiko berichtet. COVID-OUT untersuchte zunächst ab 30. Dezember 2020 in einer 1:1 Randomisierung den Einfluss von Metformin gegenüber Placebo. Im weiteren Studienverlauf wurden ab 21. Mai 2021 die folgenden Kombinationen von Arzneistoffen untersucht (1:1:1:1:1-Randomisierung): Metformin + Ivermectin; Placebo + Ivermectin; Metformin + Fluvoxamin; Placebo + Fluvoxamin; Metformin + Placebo; Placebo + Placebo.

Im Zeitraum von Mai 2021 bis einschließlich Januar 2022 wurden Erwachsene mit Übergewicht/Adipositas ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) im Alter von 30 bis 85 Jahren eingeschlossen. Eine Erkrankung mit Typ2 Diabetes war hier im Gegensatz zu den oben berichteten Studien kein Einschlusskriterium. Es durften nicht mehr als 7 Tage seit dem ersten Auftreten von COVID-19-Symptomen bei Erstinfektion vergangen sein, und die Diagnose der Infektion (SARS-CoV-2-positiver PCR- oder Antigentest) durfte nicht mehr als 3 Tage zurückliegen. Der primäre (zusammengesetzte) Endpunkt (am Tag 14) bestand aus den folgenden Komponenten:

- (1) Hypoxämie ($\leq 93\%$ bei mindestens zwei Messungen; zu Hause bestimmt)
- (2) Besuch der Notaufnahme
- (3) Hospitalisierung
- (4) Tod durch COVID-19

Das Ergebnis für den primären Endpunkt (akute COVID-Erkrankung) wurde 2022 publiziert²:

Daten von 1323 Patienten wurden analysiert. Der primäre Endpunkt wurde für Metformin (über 6 Tage hinweg titriert auf maximal 1500 mg/Tag) nicht erreicht: adjusted Odds Ratio (OR) 0,84 (95% KI, 0,66 – 1,09); im Vergleich: Ivermectin adjusted OR: 1,39 (95% KI, 0,72-2,69) und Fluvoxamine adjusted OR: 1,17 (95% KI, 0,57-2,40). Auch Ivermectin und Fluvoxamin beeinflussten die Covid-Symptomatik nicht signifikant.

Nachdem die Hypoxämie-Komponente aus der Analyse ausgeschlossen wurde, ergab sich ein deutlicher Effekt von Metformin: Das Risiko für das Eintreten eines Endpunktes aus den Komponenten (2) bis (4) wurde durch Metformin um 42% gesenkt [adjusted OR: 0.58 (95% KI, 0.35 – 0.94). Das nachträgliche Ausschließen der Hypoxämie-Komponente wurde dadurch gerechtfertigt, dass Hypoxie-Messungen mit dem Pulsoximeter zu Hause gemäß einer FDA-Verlautbarung als unzuverlässig einzustufen sind. Dies war jedoch zum Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht bekannt.

Das Ergebnis für den Long-COVID-Endpunkt wurde im Juni 2023 publiziert¹:

Der Einfluss der o.g. Medikationen auf die Inzidenz von Long-COVID (monatlicher Follow-up für 300 Tage, Abfrage per Fragebogen an Tag (Post-Randomisierung) 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270 und 300) wurde als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Hier gingen nur die Daten der Patienten ein, die mindestens einen Fragebogen am Tag 180 oder später komplettiert ausgefüllt hatten. Dieser sekundäre Endpunkt wurde erst im April 2021 und damit nach dem Start der

¹ Bramante CT, Buse JB, et al (2023) *Lancet Infect Dis.*, doi: 10.1016/S1473-3099(23)00299-2

² Bramante CT, Huling JD, et al (2022) *N Engl J Med.* **387**(7):599-610

COVID-OUT-Studie hinzugefügt. Long COVID war ursprünglich nicht im Originalprotokoll spezifiziert, da es zum Zeitpunkt der Studieninitiiierung im Jahre 2020 noch nicht bekannt war.

Von den 1323 Teilnehmern, deren Daten für den primären Endpunkt ausgewertet worden waren, (s.o.) stimmten 1125 dem Long-term Follow-up für Long-COVID zu. Von diesen 1125 Teilnehmern waren 631 (56,1%) weiblich und 494 (43,9%) männlich. 44 Frauen (7,0% der Frauen) waren schwanger. Das mittlere Alter betrug 45 Jahre und der mittlere BMI betrug 29,8 kg/m² (interquartile range (IQR) 27,0–34,2). Patienten, die auf einem Fragebogen die Frage „Hat Ihnen ein medizinischer Betreuer gesagt, dass Sie Long-COVID haben?“ mit „Ja“ ankreuzten, wurden als Long-COVID erkrankt erfasst.

564 Patienten erhielten Metformin, 561 erhielten Placebo. Bis Tag 300 gab es 94 Long-COVID-Diagnosen (8,4%), 35 davon bei Metformin-behandelten Patienten (35/564 [6,2%]) und 59 in der Placebo-Gruppe (59/561 [10,5%]). Metformin senkte also das Risiko für Long COVID um 42% (Hazard Ratio (HR): 0,58; 95% KI, 0,38 – 0,89; p=0,09).

Der Effekt war stärker ausgeprägt, wenn Metformin innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn gegeben worden war [HR: 0,37 (95% KI, 0,15–0,95)]; bei Einnahme ab 4 Tagen nach Symptombeginn war die HR 0,64 (95% KI, 0,40 – 1,03).

Beurteilung der Studiendaten:

Für sich genommen sind die Ergebnisse interessant und liefern einen Hinweis darauf, dass Metformin bei übergewichtigen und adipösen Patienten bei akuter COVID-Infektion eine Wirkung haben sowie das Risiko für Long-COVID senken könnte. Anhand der Studie lässt sich jedoch keine Aussage treffen, ob Metformin bei der normalgewichtigen Bevölkerung im gleichen Ausmaß wirksam wäre. Bei Patienten mit einem BMI unter 30 kg/m² war die Reduktion des Long-COVID-Risiko nicht mehr signifikant (HR 0,80 (0,44 – 1,46)). Die Literatur zeigt einen Zusammenhang zwischen höherem BMI und höherem Long-COVID-Risiko^{3,4}. In der COVID-OUT-Studie ist daher durch die Begrenzung auf übergewichtige und adipöse Patienten das Risiko für Long-COVID wahrscheinlich höher als in der Normalbevölkerung.

Eine Reihe von Limitationen sind weiterhin zu beachten. Long-COVID ist eine Sammelbezeichnung von unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern, welche insbesondere neurologische, pulmonale, kardiovaskuläre oder hämatologische Symptome nach einer COVID-19 Infektion umfasst. Üblicherweise wird der Begriff Long-COVID verwendet, um anhaltende Beschwerden zu beschreiben, die ab einer Zeitspanne von vier Wochen nach einer SARS-CoV-2-Infektion auftreten. Die Persistenz der Beschwerden von mehr als zwölf Wochen wird als Post-COVID-Syndrom bezeichnet. Da die Studie keine Auskunft gibt wie lange die Beschwerden der Patienten nach COVID-19 Infektion schon anhielten, verwenden wir im Folgenden nur die Bezeichnung Long-COVID.

Die AWMF S1-Leitlinie Long-COVID unterscheidet in der Gesamtgruppe aller Patient*innen mit einem Long-COVID-Syndrom vier Subtypen⁵:

1. Patientinnen und Patienten, die wegen einer COVID-19-Erkrankung intensivmedizinisch behandelt wurden und an einem "Post-Intensive-Care-Syndrome" (PICS) leiden,

³ Tsampasian V, Elghazaly H, et al (2023) JAMA Intern Med. 183(6):566–580

⁴ Wang S, Li Y, et al (2023) JAMA Intern Med. 183(3):232–241

⁵ <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-027>, Version: 2.0, Stand: 17.08.2022

2. Patientinnen und Patienten, die in der Folge der COVID-19-Erkrankung mit zeitlicher Latenz an Folgekrankheiten wie z. B. kardiovaskulären Komplikationen, kognitiven Leistungsstörungen oder einer posttraumatischen Belastungsstörung erkranken,
3. Patientinnen und Patienten, die vor allem aufgrund einer deutlichen Erschöpfungssymptomatik und Belastungsinsuffizienz mit/ohne Dyspnoe anhaltend in ihrer Teilhabe am Sozial- und Arbeitsleben deutlich beeinträchtigt sind sowie
4. Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Beschwerden, die in ihrem Alltag nicht wesentlich beeinträchtigt sind.

Es ist ein Schwachpunkt der Studie, dass jegliche Details zur Long-COVID Diagnose fehlen und Long-COVID nachträglich als sekundärer Endpunkt in die Studie eingefügt wurde. Zudem ist die Long-COVID Diagnostik während der Follow-up Phase von nicht an der Studie beteiligtem Personal, wie verschiedenen Fachärzten, aber auch Chiropraktikern durchgeführt worden. Hierdurch ist nicht gesichert, dass Long-COVID einheitlich diagnostiziert wurde und den gängigen Kriterien entspricht. Weiterhin bleibt durch fehlende Informationen zum Schweregrad der akuten COVID-Erkrankung und Folgekrankheiten der akuten COVID-Infektion unklar, in welche der o.g. Long-COVID Subtyp-Gruppen die Patienten der COVID-OUT Studie fallen.

Zwar ist der Median des BMI, die Häufigkeit von Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen in den beiden Studienarmen Metformin/Placebo angegeben, aber es fehlen Informationen zur Verteilung anderer wichtiger Risikofaktoren wie chronischer Lungenerkrankungen, welche Einfluss auf die Schwere der COVID-19 Erkrankung und damit auch Long-COVID haben. Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, ob die Schwere und Relevanz der Risikofaktoren zwischen den Studienarmen vergleichbar war.

Eine weitere Limitation ist, dass die Studie keine Auskunft dazu gibt, wie Diabetes-Erkrankungen kontrolliert wurden. Zwar hatte nur ein kleiner Anteil der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn Typ 2 Diabetes [Metformin-Gruppe: 6 (1,1%); Placebo-Gruppe: 11 (2,0%)]; allerdings ist Metformin ein Medikament zur Behandlung des Typ 2 Diabetes und Diabetes stellt wiederum einen Risikofaktor für einen schweren COVID-Verlauf und damit indirekt für Long-COVID dar. Letztlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit Typ-2 Diabetes in der Placebogruppe ein erhöhtes Risiko für eine schwere COVID-19 Erkrankung und Long-COVID aufgrund ihrer unzureichend kontrollierten Diabetes-Erkrankung hatten. Es ist zu bemerken, dass keiner der 17 Patienten mit Typ2 Diabetes (Metformin oder Placebo) eine Long-COVID Erkrankung entwickelte.

Die Studie liefert keine Informationen zu Begleittherapien und insbesondere möglichen COVID-19 Therapien. Zwar war laut Studienprotokoll eine Reihe von Komedikationen ausgeschlossen und im Studienprotokoll findet sich der Hinweis, dass über den Ausschluss von COVID-19-Behandlungen ein Gremium entscheidet, aber es bleibt unklar, ob effektive verfügbare Therapien wie Remdesivir oder bei schwereren Verläufen Dexamethason angewandt wurden und zwischen den Studienarmen gleichverteilt waren.

Weiterhin können die Hinweise auf die Wirksamkeit von Metformin bei akutem COVID-19 auch aus methodischen Gründen nur mit Vorsicht interpretiert werden, da der Teilendpunkt Hypoxämie nachträglich aus der Analyse ausgeschlossen wurde und es keine Kontrolle für die Multiplizität gab. Bereits ein geringer Verlust von Patienten in der Nachbeobachtung könnte zudem die Genauigkeit eines möglichen Effekts von Metformin verfälscht haben, da andere Komponenten des primären Endpunkts wie Krankenhausaufenthalte (1,4%) und Tod (0,2%)

selten waren. Zusätzlich basierte der Effekt der Metformin-Therapie maßgeblich auf der Komponente „Besuch der Notaufnahme“, welcher von den verbliebenen Endpunkten am stärksten subjektiv beeinflussbar ist.

Positiv ist anzumerken, dass das Design der Studie als prospektive, randomisierte, verblindete, placebo-kontrollierte Studie das Risiko mindert, dass die bekannten und unbekannten Störgrößen ungleich zwischen den Gruppen verteilt sind. Es ist aber letztlich auf Basis der verfügbaren Daten zu dieser Studie nicht einschätzbar, ob grundlegende Unterschiede zwischen der Metformin- und der Kontrollgruppe bestanden, die möglicherweise zu einer limitierten Vergleichbarkeit und Überschätzung der Effekte in dieser Studie führen könnten.

Bezüglich der Sicherheit der Anwendung von Metformin ist basierend auf den verfügbaren Daten abzuleiten, dass während der Studie keine schwerwiegenden Medikamenten-induzierten Nebenwirkungen auftraten. Die Informationen zu Nebenwirkungen konzentrieren sich weitgehend auf die Veränderungen der COVID-19 Symptome. Hier schien Diarrhoe unter Metformin häufiger berichtet worden zu sein.

Die folgenden Ausführungen zur Wirkung von Metformin bei COVID-19/Long COVID sollten nur als Hypothese angesehen werden, da Metformin eine Vielzahl von Effekten besitzt und noch nicht einmal eine klare mechanistische Erklärung für die antidiabetische Wirkung existiert. Darüber hinaus sind die Gründe für die Entstehung von Long-COVID weiterhin unklar. In der Literatur wurde gezeigt, dass Metformin bei Mäusen, die fettreich ernährt wurden, nicht nur die Serumspiegel pro-inflammatorischer Zytokine (IL-6 und TNF- α) reduzierte, sondern auch die Expression von M1-Makrophagen-Markern (CD11c und MCP-1) im Fettgewebe herabsetzte. Das legt nahe, dass Metformin den mit Adipositas verbundenen Entzündungszustand verringern kann⁶. In eine ähnliche Richtung gehen Ergebnisse, im Zellmodell (Monozyten), die nahelegen, dass Metformin die Entzündungsantwort während einer SARS-CoV2-Infektion hemmen könnte⁷. Es ist möglich, dass die Metformin-induzierte Aktivierung von AMP-aktivierter Proteinkinase (AMPK)⁸, die wiederum zu einer Hemmung von mTOR führt, an den Effekten von Metformin bei COVID-19 beteiligt ist⁹. Sofern man von einer fehlgeleiteten Aktivierung des Immunsystems als Ursache von Long-COVID ausgeht, erscheint ein positiver Effekt von Metformin auf Long-COVID mechanistisch plausibel.

Auffällig ist, dass die Risikoreduktion für Long-COVID (Bramante et al, 2023) konsistent mit dem primären Outcome der o.g. Vorgängerstudie für eine schwere COVID-19 Erkrankung (Bramante et al, 2022) erscheint. Metformin reduzierte das Risiko für Besuche der Notaufnahme, Krankenhausaufenthalte und Tod durch COVID-19 nach 14 Tagen um 42,3 % und das Risiko für Long-COVID nach 300 Tagen um 41,3 % im Vergleich zu Placebo. Eine weitere Hypothese wäre daher, dass der Effekt von Metformin auf Long-COVID eine Folge der Wirkung von Metformin auf den Krankheitsverlauf im akuten Stadium ist. Aus der Literatur ist bekannt, dass das Risiko für Long-COVID mit der Schwere des COVID-19-Krankheitsverlaufs korreliert¹⁰. Leider berichtet die Studie keine Details, wie viele Long-COVID erkrankte Patienten vorher einen schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 hatten.

Es ist unklar, ob es auch „anti-Long-COVID“-Effekte gibt, wenn Metformin später als 7 Tage nach Symptombeginn einer COVID-19 Infektion eingesetzt wird. Anhand der Studie lässt sich nicht

⁶ Jing Y, Wu F, Li D et al (2018) *Mol Cell Endocrinol.* 461:256-264

⁷ Cory TJ, Emmons RS, Yarbrow JR et al (2021). *Front Immunol.* 12:733921

⁸ Zhou G, Myers R, Li Y, et al (2001) *J Clin Invest.* 108(8):1167-74

⁹ Khalid T, Hasan A, et al (2023) *Mol Biol Rep.* 50(3):2701-2711

¹⁰ Hedberg P, Granath F, Bruchfeld J et al (2023) *J Intern Med.* 293(2):246-258.

ableiten, ob Metformin zur Behandlung von manifestem Long-COVID eingesetzt werden kann. Außerdem ist fraglich, inwieweit die Studiendaten, die sich nur auf COVID Ersterkrankungen beziehen, auf den inzwischen gestiegenen Anteil an Reinfektionen übertragbar sind. Allerdings war der positive Effekt von Metformin auf das Risiko von Long-COVID im Studienverlauf unabhängig von der dominanten SARS-COV-2 Variante und zu Zeiten der Omikron Variante nachweisbar (HR 0,45 (0,18 – 1,11)). Geimpft bzw. geboostert waren 57,8% bzw. 5,3 % der Patienten im Metformin-Arm und 52% bzw. 4,8% der Patienten im Placebo-Arm. In der Gruppe der geimpften Patienten hatte Metformin in der vorliegenden Studie keinen wesentlichen Long-COVID-prophylaktischen Effekt (HR 0,85 (0,46 – 1,56)). Es stellt sich daher die Frage, ob die Ergebnisse der Studie auf die heutige Situation mit einer Bevölkerung mit hoher Grundimmunität, hervorgerufen durch Impfung und natürliche Infektion, übertragbar sind.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Metformin eine Option bei der Vorbeugung von Long-COVID sein könnte. Weitere Studien wären jedoch notwendig, um den Effekt zu bestätigen.

Zu der Frage welche Kenntnisse das BfArM zu klinischen Prüfungen mit Metformin für die Therapie von Long COVID hat, berichten wir, dass in den europäischen Datenbanken *EudraCT* und *CTIS* keine Einträge für klinische Prüfungen mit Metformin in der Indikation COVID-19 bzw. Long- oder Post-COVID zu finden sind. Auch die internationale Datenbank für klinische Prüfungen *clinicaltrials.gov* verzeichnet nur zwei klinische Studien mit Metformin in der Indikation (Long-/Post-) COVID. Eine davon ist die oben beschriebene Studie von Bramante et al., die andere Studie wurde zurückgezogen.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '123@bmg.bund.de' <123@bmg.bund.de>
CC: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '12@bmg.bund.de' <12@bmg.bund.de>; 9 BfArM <9@bfarm.de>; 92 <92@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>
Gesendet am: 29.07.2022 14:18:28
Betreff: Bericht: "Miltényi Immunadsorption Zweckbestimmung Long-Covid / CFS ?"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 29.07.2022

GESCHZ 9.01-2022-38049

Miltenyi Immunadsorption Zweckbestimmung Long-Covid / CFS ?

Ihre Zeichen und Nachricht vom: E-Mail von Ref. 123 vom 22. Juli 2022

Berichterstatter/in: [REDACTED]

Das BfArM nimmt nachfolgend Stellung.

Die Indikationen, für die ein Medizinprodukt vorgesehen und zertifiziert ist, sind der Gebrauchsanweisung zu entnehmen. Die Gebrauchsanweisung wird dabei auch im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens zusammen mit dem Medizinprodukt zertifiziert.

Da das BfArM nicht in die Konformitätsbewertungsverfahren eingebunden ist, liegen uns die Gebrauchsanweisungen von Medizinprodukten nicht systematisch vor. Die Indikationen der Immunadsorptionsfilter der Herstellerin Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG sind uns daher auch nicht umfassend und systematisch bekannt.

Allerdings sind die Indikationen für die unterschiedlichen Apheresefilter auf der Homepage der Herstellerin unter dem Link: <https://www.miltenyibiotec.com/DE-en/products/therasorb-therapeutic-apheresis/immunoabsorption-and-lipoprotein-apheresis.html> nachlesbar.

Dort sind jedoch zumeist nicht die Krankheitsnamen als Indikationen widergegeben, sondern die mit den Erkrankungen einhergehenden immunologischen humoralen Veränderungen, die korrigiert werden sollen.

Dies sind z. B. für den Filter: TheraSorb® – Ig adsorbers die Indikationen:

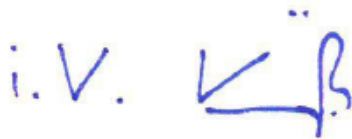
- autoimmune disorders caused by autoantibodies
- disorders caused by pathologically elevated Ig antibodies
- rejection of allogeneic organ transplants caused by preformed or newly synthesized cytotoxic antibodies.

Abgesehen von den LDL-Adsorbern, die bei Hyperlipidämien zum Einsatz kommen, ist der einzige Adsorber, in dem als Indikation auch spezielle Erkrankungen genannt sind, der TheraSorb® – IgE adsorber. Seine Indikationen sind IgE-vermittelt, im Wesentlichen alle schweren allergischen Erkrankungen.

Eine ausgewiesene Indikation der Adsorber der Herstellerin Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG für das Long Covid Syndrom und / oder das Chronic Fatigue Syndrom, ist uns nicht bekannt.

Es ist uns ebenfalls nicht bekannt, welche Antikörper oder anderen humoralen Moleküle Frau Prof. Scheibenbogen in ihrer geplanten Studie mit dem Adsorber von der Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG behandeln möchte. In den Publikationen von Frau Prof. Scheibenbogen^{1,2} wurden die Therapien mit Adsorbern für IgG durchgeführt.

Daher schlagen wir vor, Frau Prof. Scheibenbogen zu empfehlen, sich direkt an die Herstellerin Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG zu wenden und auf Basis der direkten Herstellerinformationen die Entscheidung für einen Adsorber zu treffen.



Prof. Dr. Karl Broich

¹Scheibenbogen C, et al. (2018) Immunoabsorption to remove α_2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. PLoS ONE 13(3): e0193672. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193672>

²Markus Tölle, et al. (2020) Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Efficacy of Repeat Immunoabsorption. J Clin Med . 2020 Jul 30;9(8):2443. doi: 10.3390/jcm9082443.



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 29.07.2022

GESCHZ 9.01-2022-38049

Miltenyi Immunadsorption Zweckbestimmung Long-Covid / CFS ?

Ihre Zeichen und Nachricht vom: E-Mail von Ref. 123 vom 22. Juli 2022

Berichterstatter/in: [REDACTED]

Das BfArM nimmt nachfolgend Stellung.

Die Indikationen, für die ein Medizinprodukt vorgesehen und zertifiziert ist, sind der Gebrauchsanweisung zu entnehmen. Die Gebrauchsanweisung wird dabei auch im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens zusammen mit dem Medizinprodukt zertifiziert.

Da das BfArM nicht in die Konformitätsbewertungsverfahren eingebunden ist, liegen uns die Gebrauchsanweisungen von Medizinprodukten nicht systematisch vor. Die Indikationen der Immunadsorptionsfilter der Herstellerin Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG sind uns daher auch nicht umfassend und systematisch bekannt.

Allerdings sind die Indikationen für die unterschiedlichen Apheresefilter auf der Homepage der Herstellerin unter dem Link: <https://www.miltenyibiotec.com/DE-en/products/therasorb-therapeutic-apheresis/immunoabsorption-and-lipoprotein-apheresis.html> nachlesbar.

Dort sind jedoch zumeist nicht die Krankheitsnamen als Indikationen widergegeben, sondern die mit den Erkrankungen einhergehenden immunologischen humoralen Veränderungen, die korrigiert werden sollen.

Dies sind z. B. für den Filter: TheraSorb® – Ig adsorbers die Indikationen:

- autoimmune disorders caused by autoantibodies
- disorders caused by pathologically elevated Ig antibodies
- rejection of allogeneic organ transplants caused by preformed or newly synthesized cytotoxic antibodies.

Abgesehen von den LDL-Adsorbern, die bei Hyperlipidämien zum Einsatz kommen, ist der einzige Adsorber, in dem als Indikation auch spezielle Erkrankungen genannt sind, der TheraSorb® – IgE adsorber. Seine Indikationen sind IgE-vermittelt, im Wesentlichen alle schweren allergischen Erkrankungen.

Eine ausgewiesene Indikation der Adsorber der Herstellerin Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG für das Long Covid Syndrom und / oder das Chronic Fatigue Syndrom, ist uns nicht bekannt.

Es ist uns ebenfalls nicht bekannt, welche Antikörper oder anderen humoralen Moleküle Frau Prof. Scheibenbogen in ihrer geplanten Studie mit dem Adsorber von der Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG behandeln möchte. In den Publikationen von Frau Prof. Scheibenbogen^{1,2} wurden die Therapien mit Adsorbern für IgG durchgeführt.

Daher schlagen wir vor, Frau Prof. Scheibenbogen zu empfehlen, sich direkt an die Herstellerin Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG zu wenden und auf Basis der direkten Herstellerinformationen die Entscheidung für einen Adsorber zu treffen.

Prof. Dr. Karl Broich

¹Scheibenbogen C, et al. (2018) Immunoabsorption to remove α_2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. PLoS ONE 13(3): e0193672. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193672>

²Markus Tölle, et al. (2020) Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Efficacy of Repeat Immunoabsorption. J Clin Med . 2020 Jul 30;9(8):2443. doi: 10.3390/jcm9082443.

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '11@bmg.bund.de'
<11@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
CC: <32@bfarm.de>; [REDACTED]bfarm.de>;
[REDACTED]bfarm.de>;
[REDACTED]bfarm.de>; 77
<77@bfarm.de>
Gesendet am: 11.05.2020 13:44:12
Betreff: Bericht: "Moeglichkeit Ansteckung Corona verhindern"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 11.05.2020

GESCHZ 3.01-2020-69278

Moeglichkeit Ansteckung Corona verhindern (Mundipharma international); hier: Iod PVP Komplexe zur Desinfektion

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-96/Kudlek/20 vom 05.05.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf den Erlass vom 05.05.2020 mit der Bitte um Einschätzung des Vorschlags des Vorstands der Mundipharma international, Lösungen basierend auf Povidon-Iod-Komplexen (PVP-I) zur Desinfektion anzubieten, antworten wir wie folgt:

Auf Grundlage der derzeit verfügbaren Evidenz vertritt das BfArM die Auffassung, dass eine orale Desinfektion, wie beispielsweise mit der hier angefragten Iod-PVP-basierten Mundspüllösung, kein geeignetes Mittel zur Verhinderung einer möglichen Ansteckung mit Coronaviren darstellt.

Die Firma Mundipharma GmbH hat am 17. April 2020 eine Änderungsanzeige (II-0112153-20200417-01) für PVP-I-haltige Arzneimittel (Betaisodona Mund-Antiseptikum) eingereicht, mit der die Erweiterung des Anwendungsgebietes „*bei Ausbrüchen viraler Infektionskrankheiten zur Verringerung der Übertragung von Tröpfcheninfektionen*“ beantragt wird.

Unsere vorläufige Stellungnahme in diesem Verfahren lautet wie folgt:

„Der beantragten Indikationserweiterung „bei Ausbrüchen viraler Infektionskrankheiten zur Verringerung der Übertragung von Tröpfcheninfektionen“ für Betaisodona Mund-Antiseptikum wird aus klinischer Sicht **nicht zugestimmt**.

Begründung:

Dem Antrag liegen keine aussagekräftigen klinischen Daten bei, die die Grundvoraussetzung für die Erteilung einer Indikationserweiterung darstellen. Im Allgemeinen ist eine Indikationserweiterung ohne korrespondierende in vivo Daten zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles der beantragten Indikation nicht möglich. Der Antragssteller wird daher aufgefordert, klinische Daten zum Nachweis der Verringerung der Übertragung von Tröpfcheninfektionen durch die Anwendung von Betaisodona Mund-Antiseptikum in Form von aussagekräftigen klinischen Studien am Patienten vorzulegen.

Des Weiteren muss generell für Mundspüllösungen die viruzide Wirksamkeit mittels geeigneter in vitro Nachweise gemäß DIN EN Norm 14476:2013+A2:2019 (2/1) oder der Leitlinie der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) e.V. und des Robert Koch-Instituts (RKI) (Bundesgesundheitsbl 2015 58: 493-504) belegt sein. Durch die beabsichtigte Verdünnung des Produktes ist die Wirksamkeit nicht nur für den Wirkstoff selbst, sondern insbesondere auch für die unter Abschnitt 4.2 angegebenen Anwendungsbedingungen (Verdünnung 1:8, 0,9375 % Mundspüllösung) zu belegen. Vor diesem Hintergrund sind die eingereichten Studien nur bedingt geeignet, um die Wirksamkeit von Betaisodona Mund-Antiseptikum zu belegen, da sie nicht produktspezifisch sind oder nicht auf aktuellen EN-Normen/DVV-Leitlinie basieren. Weiterhin sind für die produkt- und anwendungsspezifische Bewertung die originären Prüfberichte vorzulegen.

Aus klinischer Sicht erscheint der Nutzen einer lokalen oralen Desinfektion zur Verringerung der Gesamtkontagiosität eines viralen Erregers, welcher den Naso-, Oropharyngeal- und Respirationstrakt besiedelt, sehr fraglich. Auch der präventive Ansatz der Indikationsauslobung zur Anwendung sowohl am gesunden Menschen als auch an bereits erkrankten Patienten wird sehr kritisch gesehen. Auch wenn nur eine Verringerung der Übertragung von Tröpfcheninfektionen durch die Mundspüllösung vorgesehen ist, so besteht die Gefahr, dass sich der Patient bei der Anwendung von Betaisodona Mund-Antiseptikum in einer fälschlichen Sicherheit vor der Übertragung von viralen Infektionserregern wiegt und weitere Schutzmaßnahmen, wie zum Beispiel die Abstandsregelung oder die Verwendung eines Mund-Nasen-Schutzes vernachlässigt. Bei der Übertragung von Tröpfcheninfektionen handelt es sich um ein komplexes multifaktorielles Geschehen, welches unter anderem von der Infektiosität der Partikel und Virusmenge abhängt. Des Weiteren ist die Bestimmung der Viruskonzentrationen bisher nicht als Korrelat/Surrogat für klinische Wirksamkeit etabliert. Der klinische Nutzen von Betaisodona Mund-Antiseptikum zur Verringerung der Übertragung von Tröpfcheninfektionen ist anhand aussagekräftiger klinischer Studien zu belegen. In einer kontrollierten, randomisierten Studie (Satomura et al., 2005) konnte gezeigt werden, dass das Gurgeln mit Wasser dem Gurgeln mit PVP-Iod nicht unterlegen war.

Das BfArM plant, die oben genannte Stellungnahme zum 13.05.2020 an den Antragssteller zu versenden.

Darüber hinaus möchten wir noch darauf hinweisen, dass das Arzneimittel Betaisodona Mund-Antiseptikum nicht, wie in der ursprünglichen E-Mail des pharmazeutischen Unternehmers behauptet, zur Desinfektion, z. B. als Munddesinfektion bei viralen Infekten, zugelassen ist. Die zugelassenen Anwendungsgebiete lauten: *„Zur einmaligen antiseptischen Behandlung der Mundschleimhaut (z. B. vor operativen Eingriffen), insbesondere bei Patienten mit Störungen der körpereigenen Abwehr (zur Prophylaxe lokaler Wundinfektionen) sowie bei Endokarditis-gefährdeten Patienten (Prophylaxe der Bakteriämie). Zur wiederholten, zeitlich begrenzten Prophylaxe der strahlenbedingten Mukositis bei Patienten unter Radio- bzw. Radiochemotherapie.“*

Abschließend möchten wir noch betonen, dass die oben genannte Einschätzung der aus klinischer Sicht kritischen Aspekte zur Munddesinfektion bei viralen Infektionskrankheiten nicht auf Iod-PVP-basierte Produkte beschränkt ist. Vielmehr treffen diese Punkte auch auf alle bekannten Wirkstoffe zu, die zur Anwendung in der Mundhöhle bereits zugelassen sind (z. B. Octenidin, Chlorhexidin).

Diese Stellungnahme wurde in Abstimmung mit dem RKI erstellt.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 11.05.2020

GESCHZ 3.01-2020-69278

Moeglichkeit Ansteckung Corona verhindern (Mundipharma international); hier: Iod PVP Komplexe zur Desinfektion

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-96/Kudlek/20 vom 05.05.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf den Erlass vom 05.05.2020 mit der Bitte um Einschätzung des Vorschlags des Vorstands der Mundipharma international, Lösungen basierend auf Povidon-Iod-Komplexen (PVP-I) zur Desinfektion anzubieten, antworten wir wie folgt:

Auf Grundlage der derzeit verfügbaren Evidenz vertritt das BfArM die Auffassung, dass eine orale Desinfektion, wie beispielsweise mit der hier angefragten Iod-PVP-basierten Mundspüllösung, kein geeignetes Mittel zur Verhinderung einer möglichen Ansteckung mit Coronaviren darstellt.

Die Firma Mundipharma GmbH hat am 17. April 2020 eine Änderungsanzeige (II-0112153-20200417-01) für PVP-I-haltige Arzneimittel (Betaisodona Mund-Antiseptikum) eingereicht, mit der die Erweiterung des Anwendungsgebietes „bei Ausbrüchen viraler Infektionskrankheiten zur Verringerung der Übertragung von Tröpfcheninfektionen“ beantragt wird.

Unsere vorläufige Stellungnahme in diesem Verfahren lautet wie folgt:

„Der beantragten Indikationserweiterung „bei Ausbrüchen viraler Infektionskrankheiten zur Verringerung der Übertragung von Tröpfcheninfektionen“ für Betaisodona Mund-Antiseptikum wird aus klinischer Sicht **nicht zugestimmt**.

Begründung:

Dem Antrag liegen keine aussagekräftigen klinischen Daten bei, die die Grundvoraussetzung für die Erteilung einer Indikationserweiterung darstellen. Im Allgemeinen ist eine Indikationserweiterung ohne korrespondierende in vivo Daten zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles der beantragten Indikation nicht möglich. Der Antragssteller wird daher aufgefordert, klinische Daten zum Nachweis der Verringerung der Übertragung von Tröpfcheninfektionen durch die Anwendung von Betaisodona Mund-Antiseptikum in Form von aussagekräftigen klinischen Studien am Patienten vorzulegen.

Des Weiteren muss generell für Mundspüllösungen die viruzide Wirksamkeit mittels geeigneter in vitro Nachweise gemäß DIN EN Norm 14476:2013+A2:2019 (2/1) oder der Leitlinie der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) e.V. und des Robert Koch-Instituts (RKI) (Bundesgesundheitsbl 2015 58: 493-504) belegt sein. Durch die beabsichtigte Verdünnung des Produktes ist die Wirksamkeit nicht nur für den Wirkstoff selbst, sondern insbesondere auch für die unter Abschnitt 4.2 angegebenen Anwendungsbedingungen (Verdünnung 1:8, 0,9375 % Mundspüllösung) zu belegen. Vor diesem Hintergrund sind die eingereichten Studien nur bedingt geeignet, um die Wirksamkeit von Betaisodona Mund-Antiseptikum zu belegen, da sie nicht produktspezifisch sind oder nicht auf aktuellen EN-Normen/DVV-Leitlinie basieren. Weiterhin sind für die produkt- und anwendungsspezifische Bewertung die originären Prüfberichte vorzulegen.

Aus klinischer Sicht erscheint der Nutzen einer lokalen oralen Desinfektion zur Verringerung der Gesamtkontagiosität eines viralen Erregers, welcher den Naso-, Oropharyngeal- und Respirationstrakt besiedelt, sehr fraglich. Auch der präventive Ansatz der Indikationsauslobung zur Anwendung sowohl am gesunden Menschen als auch an bereits erkrankten Patienten wird sehr kritisch gesehen. Auch wenn nur eine Verringerung der Übertragung von Tröpfcheninfektionen durch die Mundspüllösung vorgesehen ist, so besteht die Gefahr, dass sich der Patient bei der Anwendung von Betaisodona Mund-Antiseptikum in einer fälschlichen Sicherheit vor der Übertragung von viralen Infektionserregern wiegt und weitere Schutzmaßnahmen, wie zum Beispiel die Abstandsregelung oder die Verwendung eines Mund-Nasen-Schutzes vernachlässigt. Bei der Übertragung von Tröpfcheninfektionen handelt es sich um ein komplexes multifaktorielles Geschehen, welches unter anderem von der Infektiosität der Partikel und Virusmenge abhängt. Des Weiteren ist die Bestimmung der Viruskonzentrationen bisher nicht als Korrelat/Surrogat für klinische Wirksamkeit etabliert. Der klinische Nutzen von Betaisodona Mund-Antiseptikum zur Verringerung der Übertragung von Tröpfcheninfektionen ist anhand aussagekräftiger klinischer Studien zu belegen. In einer kontrollierten, randomisierten Studie (Satomura et al., 2005) konnte gezeigt werden, dass das Gurgeln mit Wasser dem Gurgeln mit PVP-Iod nicht unterlegen war.

Das BfArM plant, die oben genannte Stellungnahme zum 13.05.2020 an den Antragssteller zu versenden.

Darüber hinaus möchten wir noch darauf hinweisen, dass das Arzneimittel Betaisodona Mund-Antiseptikum nicht, wie in der ursprünglichen E-Mail des pharmazeutischen Unternehmers behauptet, zur Desinfektion, z. B. als Munddesinfektion bei viralen Infekten, zugelassen ist. Die zugelassenen Anwendungsgebiete lauten: *„Zur einmaligen antiseptischen Behandlung der Mundschleimhaut (z. B. vor operativen Eingriffen), insbesondere bei Patienten mit Störungen der körpereigenen Abwehr (zur Prophylaxe lokaler Wundinfektionen) sowie bei Endokarditis-gefährdeten Patienten (Prophylaxe der Bakteriämie). Zur wiederholten, zeitlich begrenzten Prophylaxe der strahlenbedingten Mukositis bei Patienten unter Radio- bzw. Radiochemotherapie.“*

Abschließend möchten wir noch betonen, dass die oben genannte Einschätzung der aus klinischer Sicht kritischen Aspekte zur Munddesinfektion bei viralen Infektionskrankheiten nicht auf Iod-PVP-basierte Produkte beschränkt ist. Vielmehr treffen diese Punkte auch auf alle bekannten Wirkstoffe zu, die zur Anwendung in der Mundhöhle bereits zugelassen sind (z. B. Octenidin, Chlorhexidin).

Diese Stellungnahme wurde in Abstimmung mit dem RKI erstellt.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
'11 BMG' <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 10 BfArM
<10@bfarm.de>; 10.3 <10.3@bfarm.de>; [REDACTED]
CC: [REDACTED]@bfarm.de; [REDACTED]
[REDACTED]@bfarm.de; 32 <32@bfarm.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>
Gesendet am: 11.12.2020 10:24:42
Betreff: Bericht: "Mögliche klinische Prüfung mit zentral beschafften
Arzneimittel - Camostat (pU: Nichi-Iko)"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesministerium für Gesundheit
53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-3219
FAX +49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL leitung@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Prof. Dr. Karl Broich
Präsident

Bonn, 11.12.2020
GESCHZ 10.31.15-2020-113643

Mögliche klinische Prüfung mit zentral beschafften Arzneimittel - Camostat (pU: Nichi-Iko)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: Referat 114 - Barbara Gerold, 08. Dezember 2020

Berichtersteller/in: [REDACTED]

Camostat (FOY-305) ist ein oral verfügbarer Proteaseinhibitor, der von Ono Pharmaceutical Co. Ltd, Japan, entwickelt wurde. Camostat erhielt 1985 die Marktzulassung für die Indikation "Remission akuter Symptome der chronischen Pankreatitis" gefolgt von der Indikation "postoperative Refluxösophagitis" im Jahr 1994.

Camostat blockiert nachweislich den Eintritt von COVID-19-Zellen durch Hemmung der membrangebundenen Wirtsprotease TMPRSS2 (Hoffmann et al., April 2020) und ist daher allein oder in Kombination ein potentiell wirksames Medikament für die Behandlung von COVID-19. Hoffmann et al. (August 2020) berichteten auch, dass der aktive Metabolit FOY-251 den Eintritt des SARS-CoV-2-S-Proteins (SARS-2-S) in Zellen, die aus menschlichen Atemwegsepithelzellen stammen, konzentrationsabhängig mit einer EC50 von etwa 178 nM blockiert. Da Camostat in seinem aktiven Metaboliten FOY-251 (GBPA) im menschlichen Körper sehr schnell hydrolysiert wird, ist der aktive Metabolit FOY-251 die einzige relevante pharmakologisch aktive Verbindung.

Die von der Apotheke aus Düsseldorf angefragte Camostat- Studie meint voraussichtlich die nachfolgende Studie:

„Reconvalescent plasma/Camostat mesylate early in SARS-CoV-2 Q-PCR positive high-risk individuals“ Diese Studie wird federführend vom Paul-Ehrlich-Institut bearbeitet, so dass uns der finale Bescheid im BfArM nicht vorliegt.

Die Durchführung wurde aus Sicht des BfArM grundsätzlich befürwortet, allerdings wurden dem PEI für den finalen Bescheid Bedingungen empfohlen, dass nur einwilligungsfähige Teilnehmende einzuschließen und schwerkranke Teilnehmende mit schwerer Leberzirrhose und Niereninsuffizienz auszuschließen sind. Dies wurde zwischenzeitlich auch durch den Sponsor umgesetzt.

Da die Federführung des Genehmigungsverfahrens im PEI liegt, bitten wir auch um Einbindung des PEIs.



Prof. Dr. Karl Broich



Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit
53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 11.12.2020

GESCHZ 10.31.15-2020-113643

Mögliche klinische Prüfung mit zentral beschafften Arzneimittel - Camostat (pU: Nichi-Iko)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: Referat 114 - Barbara Gerold, 08. Dezember 2020

Berichtersteller/in: [REDACTED]

Camostat (FOY-305) ist ein oral verfügbarer Proteaseinhibitor, der von Ono Pharmaceutical Co. Ltd, Japan, entwickelt wurde. Camostat erhielt 1985 die Marktzulassung für die Indikation "Remission akuter Symptome der chronischen Pankreatitis" gefolgt von der Indikation "postoperative Refluxösophagitis" im Jahr 1994.

Camostat blockiert nachweislich den Eintritt von COVID-19-Zellen durch Hemmung der membrangebundenen Wirtspolypeptidase TMPRSS2 (Hoffmann et al., April 2020) und ist daher allein oder in Kombination ein potentiell wirksames Medikament für die Behandlung von COVID-19. Hoffmann et al. (August 2020) berichteten auch, dass der aktive Metabolit FOY-251 den Eintritt des SARS-CoV-2-S-Proteins (SARS-2-S) in Zellen, die aus menschlichen Atemwegsepithelzellen stammen, konzentrationsabhängig mit einer EC50 von etwa 178 nM blockiert. Da Camostat in seinem aktiven Metaboliten FOY-251 (GBPA) im menschlichen Körper sehr schnell hydrolysiert wird, ist der aktive Metabolit FOY-251 die einzige relevante pharmakologisch aktive Verbindung.

Die von der Apotheke aus Düsseldorf angefragte Camostat- Studie meint voraussichtlich die nachfolgende Studie:

„Reconvalescent plasma/Camostat mesylate early in SARS-CoV-2 Q-PCR positive high-risk individuals“ Diese Studie wird federführend vom Paul-Ehrlich-Institut bearbeitet, so dass uns der finale Bescheid im BfArM nicht vorliegt.

Die Durchführung wurde aus Sicht des BfArM grundsätzlich befürwortet, allerdings wurden dem PEI für den finalen Bescheid Bedingungen empfohlen, dass nur einwilligungsfähige Teilnehmende einzuschließen und schwerkranke Teilnehmende mit schwerer Leberzirrhose und Niereninsuffizienz auszuschließen sind. Dies wurde zwischenzeitlich auch durch den Sponsor umgesetzt.

Da die Federführung des Genehmigungsverfahrens im PEI liegt, bitten wir auch um Einbindung des PEIs.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>
CC: '1 BMG' <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 21.12.2021 16:29:21
Betreff: Bericht: "MSD Molnupiravir - Follow-Up von unserem Gespräch am Freitag"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß

Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 21.12.2021

GESCHZ 33.02-2021-64036

MSD Molnupiravir - Follow-Up von unserem Gespräch am Freitag

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 11 BMG vom 19.12.21

Berichterstatter/in: [REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrer E-Mail vom 19. Dezember 2021 baten Sie um Prüfung des Vorschlags der Fa. MSD zu den Texten von Lagevrio.

Wir haben keine inhaltlichen Kommentare zu den „weiteren Hinweisen für Anwenderinnen“ von Molnupiravir der Fa. MSD, die Hr. Schlüter gesendet hat.

Das BfArM hält es jedoch für bedenklich, zwei verschiedene Dokumente mit Patienteninformationen zu Lagevrio zur Verfügung zu stellen, insbesondere, wenn sich diese Dokumente im Hinblick auf die Vorgaben zur Anwendung in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen unterscheiden.

Weiterhin sieht es das BfArM als problematisch an, eine deutsche Übersetzung der UK-Packungsbeilage zur Verfügung zu stellen, da dies den Eindruck erwecken würde, dass eine solche Übersetzung behördlicherseits genehmigt wäre. Eine reine Übersetzung der UK-Packungsbeilage würde zudem in Teilen (z. B. Indikation, Wortwahl bei Kontrazeption) dem Ergebnis des Art. 5 Abs. 3-Verfahrens vom 19. November 2021 widersprechen.

Ergänzend erhielten wir ein Schreiben von Hr. Schlüter (Fa. MSD), dem ein Bescheid der Regierung von Oberbayern vom 7. Dezember 2021 nach §79 Abs. 5 beilag, in welchem „das Vorhandensein einer deutschen Packungsbeilage unabdingbar“ wäre.

Weiterhin sieht das Schreiben der Regierung Oberbayern einen „Verweis auf die deutsche Packungsbeilage und die deutsche Fachinformation unter Angabe der entsprechenden Internet Verlinkungen“ vor.

Unserem Bericht von Montag, den 13.12.2021, hatten wir vorsorglich eine aktualisierte Version des Conditions for Supply Dokuments, welches einer verkürzten Fachinformation entspricht, angefügt. Dieser Text kann aus Sicht des BfArM als Fachinformation i.w.S. verwendet werden, ist allerdings nicht mit der Fa. MSD abgestimmt.

Einen Bereich für eine Verlinkung von Informationen zu Lagevrio auf der BfArM-Homepage, welcher die Anforderung der Regierung von Oberbayern erfüllen könnte, hält das BfArM bereits vor.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 21.12.2021
GESCHZ 33.02-2021-64036

MSD Molnupiravir - Follow-Up von unserem Gespräch am Freitag

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 11 BMG vom 19.12.21

Berichtersteller/in: [REDACTED]

In Ihrer E-Mail vom 19. Dezember 2021 baten Sie um Prüfung des Vorschlags der Fa. MSD zu den Texten von Lagevrio.

Wir haben keine inhaltlichen Kommentare zu den „weiteren Hinweisen für Anwenderinnen“ von Molnupiravir der Fa. MSD, die Hr. Schlüter geseendet hat.

Das BfArM hält es jedoch für bedenklich, zwei verschiedene Dokumente mit Patienteninformationen zu Lagevrio zur Verfügung zu stellen, insbesondere, wenn sich diese Dokumente im Hinblick auf die Vorgaben zur Anwendung in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen unterscheiden.

Weiterhin sieht es das BfArM als problematisch an, eine deutsche Übersetzung der UK-Packungsbeilage zur Verfügung zu stellen, da dies den Eindruck erwecken würde, dass eine solche Übersetzung behördlicherseits genehmigt wäre. Eine reine Übersetzung der UK-Packungsbeilage würde zudem in Teilen (z. B. Indikation, Wortwahl bei Kontrazeption) dem Ergebnis des Art. 5 Abs. 3-Verfahrens vom 19. November 2021 widersprechen.

Ergänzend erhielten wir ein Schreiben von Hr. Schlüter (Fa. MSD), dem ein Bescheid der Regierung von Oberbayern vom 7. Dezember 2021 nach § 79 Abs. 5 beilag, in welchem „das Vorhandensein einer deutschen Packungsbeilage unabdingbar“ wäre.

Weiterhin sieht das Schreiben der Regierung Oberbayern einen „Verweis auf die deutsche Packungsbeilage und die deutsche Fachinformation unter Angabe der entsprechenden Internet Verlinkungen“ vor.

Unserem Bericht von Montag, den 13.12.2021, hatten wir vorsorglich eine aktualisierte Version des Conditions for Supply Dokuments, welches einer verkürzten Fachinformation entspricht, angefügt. Dieser Text kann aus Sicht des BfArM als Fachinformation i.w.S. verwendet werden, ist allerdings nicht mit der Fa. MSD abgestimmt.

Einen Bereich für eine Verlinkung von Informationen zu Lagevrio auf der BfArM-Homepage, welcher die Anforderung der Regierung von Oberbayern erfüllen könnte, hält das BfArM bereits vor.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
CC: 11 BMG <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 10 BfArM
<10@bfarm.de>
Gesendet am: 11.10.2021 17:02:05
Betreff: Bericht: "Neue Daten Molnupiravir (MSD)"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 11.10.2021

GESCHZ 10-2021-50827

Neue Daten Molnupiravir (MSD)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 11.10.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dem BfArM liegen - außer der Pressemeldung von MSD - derzeit keine weiteren Informationen zu den Daten der MOVE-OUT-Studie bei ambulanten COVID-19-Patienten vor. Zur Einschätzung der in der Pressemeldung genannten Ergebnisse, verweisen wir auf unseren Bericht vom 8. Oktober 2021 (Gesch.-Z. 3.01-2021-49530).

Nach vertraulichen Informationen wird sich die *Pandemic Task Force der EMA (COVID-ETF)* morgen mit der Frage des Starts eines Rolling Reviews von Molnupiravir beschäftigen. Sofern der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der diese Woche tagt, den Start des Verfahrens bestätigt, könnte umgehend mit dem Review begonnen werden, sobald die Daten vorliegen. Nach uns vertraulich vorliegenden Informationen, plant MSD den Zulassungsantrag auf der Basis der in der Pressemitteilung präsentierten Zwischenauswertung zwischen dem 20. und 29. Oktober einzureichen.

Wann mit einer Zulassungsentscheidung durch die Europäische Kommission zu rechnen ist, lässt sich derzeit nicht abschätzen und hängt wesentlich von Zeitpunkt und Qualität der jeweils nachgereichten Daten ab. Für Remdesivir (Veklury®) und die drei Impfstoffe Comirnaty® (BioNTech/Pfizer), Spikevax® (Moderna) und Vaxzevria® (AstraZeneca) betrug die Zeitspanne zwischen Start des Rolling Review-Verfahrens und Erteilung der Marktzulassung zwischen zwei bis vier Monaten.

Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Neue Daten Molnupiravir (MSD)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 11.10.21

Bonn, 11.10.2021
GESCHZ 10-2021-50827

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dem BfArM liegen - außer der Pressemeldung von MSD - derzeit keine weiteren Informationen zu den Daten der MOVE-OUT-Studie bei ambulanten COVID-19-Patienten vor. Zur Einschätzung der in der Pressemeldung genannten Ergebnisse, verweisen wir auf unseren Bericht vom 8. Oktober 2021 (Gesch.-Z. 3.01-2021-49530).

Nach vertraulichen Informationen wird sich die *Pandemic Task Force der EMA (COVID-ETF)* morgen mit der Frage des Starts eines Rolling Reviews von Molnupiravir beschäftigen. Sofern der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der diese Woche tagt, den Start des Verfahrens bestätigt, könnte umgehend mit dem Review begonnen werden, sobald die Daten vorliegen. Nach uns vertraulich vorliegenden Informationen, plant MSD den Zulassungsantrag auf der Basis der in der Pressemitteilung präsentierten Zwischenauswertung zwischen dem 20. und 29. Oktober einzureichen.

Wann mit einer Zulassungsentscheidung durch die Europäische Kommission zu rechnen ist, lässt sich derzeit nicht abschätzen und hängt wesentlich von Zeitpunkt und Qualität der jeweils nachgereichten Daten ab. Für Remdesivir (Veklury®) und die drei Impfstoffe Comirnaty® (BioNTech/Pfizer), Spikevax® (Moderna) und Vaxzevria® (AstraZeneca) betrug die Zeitspanne zwischen Start des Rolling Review-Verfahrens und Erteilung der Marktzulassung zwischen zwei bis vier Monaten.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
'11 BMG' <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
CC: [REDACTED]@bfarm.de; 33 <33@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]@bfarm.de; 10 BfArM
<10@bfarm.de>; 10.3 <10.3@bfarm.de>
Gesendet am: 04.11.2020 14:10:36
Betreff: Bericht: "Neue Remdesivir Studie - Uni Würzburg (Prof. Dölken)"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 04.11.2020

GESCHZ 10-2020-105851

Neue Remdesivir Studie - Uni Würzburg (Prof. Dölken)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 02.11.2020

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Die Datenlage für Remdesivir ist trotz erfolgter Zulassung nach wie vor für viele Populationen unzureichend und teilweise inkongruent. Die von Prof. Dölken geäußerte Hypothese, dass eine frühe Gabe von Remdesivir durch Reduzierung der initialen Virämie den Erkrankungsverlauf evtl. deutlich verbessern könnte, erscheint zumindest mechanistisch plausibel und wird auch von anderen Wissenschaftlern vertreten. Allerdings konnten die bisher vorgelegten Daten zur Wirksamkeit von Remdesivir keinen klinischen Nutzen bei Patienten mit milder/moderater COVID-19 Erkrankung belegen. In der ACTT-1 NIAID-Studie wurde der Wirksamkeitsnachweis nur für das Stratum der schwer Erkrankten (Patienten mit Lungenentzündung und Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff) erbracht, während in dem mild-moderaten Stratum kein Effekt nachgewiesen werden konnte (Beigel JH et al. 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2007764).

In der ACTT-1 Studie zeigte sich zumindest eine gewisse Zeitabhängigkeit des Effekts in Abhängigkeit von der Dauer des Bestehens von Symptomen vor Therapiebeginn mit Remdesivir (< 10 Tage/> 10 Tage), was darauf hindeuten könnte, dass eine frühzeitige Therapieeinleitung vorteilhaft sein kann.

Die Ergebnisse einer weiteren Studie bei Patienten mit moderater COVID-19 Erkrankung (GS-US-540-5774) lieferten keine eindeutigen Hinweise auf einen Vorteil eines frühzeitigen Therapiebeginns (< 9 Tage/> 9 Tage nach Symptombeginn) (Spinner et. al., 2020, doi:10.1001/jama.2020.16349). Daten zur Anwendung bei asymptomatischen Patienten sind, wie auch von Professor Dölken beschrieben, bisher nicht publiziert.

Des Weiteren liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine virologischen Daten aus klinischen Studien vor, die eine antivirale Wirkung von Remdesivir bestätigen. Basierend auf den vorhandenen virologischen Daten aus klinischen Studien (Wang et al., 2020; doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9); Spinner et. al., 2020, doi:10.1001/jama.2020.16349), in denen die SARS-CoV-2-RNA-Positivität in Nasen-Rachen-Abstrichen untersucht wurden, konnte keine antivirale Wirkung von Remdesivir nachgewiesen werden. Die vor diesem Hintergrund von Prof. Dölken vorgebrachte Annahme, dass viele der älteren Patienten in den Alten- und Pflegeheimen nicht hätten sterben müssen, wenn sie unmittelbar nach Diagnose der Infektion mit Remdesivir behandelt worden wären, kann aus unserer Sicht weder bestätigt noch widerlegt werden, da es schlicht keine publizierten Studiendaten zu Remdesivir für diese Kohorten und Konstellationen gibt.

Aus hiesiger Sicht erscheint daher der Vorschlag nachvollziehbar, eine klinische Prüfung mit Remdesivir an infizierten, aber noch asymptomatischen (oder schwach symptomatischen) Hochrisikopersonen durchzuführen. Vor der Planung einer solchen Studie sollten allerdings verschiedenste Aspekte zuvor diskutiert und geprüft werden:

1. Verfügbarkeit von Remdesivir

Unseres Wissens steht Remdesivir derzeit nicht über die normale Lieferkette zu Verfügung, sondern wird über das Joint Procurement der EU im Zusammenwirken mit dem BMG an bestimmte Krankenhausapotheken verteilt. Ob eine Verwendung dieses Arzneimittels im Rahmen von klinischen Prüfungen möglich/gewünscht wäre, ist ggf. seitens BMG zu entscheiden. Alternativ könnte der Studiensponsor Kontakt mit dem Hersteller Gilead bezüglich der Bereitstellung der Studienmedikation aufnehmen.

2. Fallzahlplanung

Aus hiesiger Sicht scheint die Fallzahl von 200 Personen für eine kontrollierte konfirmatorische, d. h. die Wirksamkeit belegende Studie, zu niedrig geschätzt. Unter der Annahme, dass 10 % der eingeschlossenen unbehandelten Personen sterben oder schwerst erkranken würden, dürfte sich der Unterschied bei einer kontrollierten zweiarmig balanciert randomisierten Studie (100:100) nur schwer nachweisen lassen, da die absoluten Ereignisse (Letalität oder schwerste Erkrankung) zahlenmäßig gering auftreten werden.

Für eine rein explorative Studie wäre die Fallzahl akzeptabel. Basierend auf einer kürzlich vorveröffentlichten Meta-Analyse von Levin et al., 2020 (<https://doi.org/10.1101/2020.07.23.20160895>), liegt die Infektionssterblichkeitsrate mit 1.3 % im Alter von 65 Jahren und 4.5 % im Alter von 75 Jahren. Dies sollte bei den Kriterien der Auswahl der Studienteilnehmer sowie der Fallzahl- und Endpunktplanung entsprechend berücksichtigt werden. Einarmige Studien ohne Kontrollgruppe erscheinen uns aufgrund der Dynamik der Erkrankung einerseits und der permanenten Therapiefortschritte andererseits als ungeeignet, einen Bezug zu historischen Kontrollen herzustellen.

3. Ethikvotum

Das Studienprojekt ist regulatorisch als klinische Prüfung i. S. von § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG anzusehen, d. h. das Forschungsprojekt bedarf nicht nur einer Bewertung durch die nach Berufsrecht zuständige (lokale) Ethikkommission, sondern erfordert auch eine Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde, in diesem Fall das BfArM. Dies wiederum erfordert eine GCP-konforme Dokumentation und Durchführung, so dass eine entsprechende Studieninfrastruktur in den teilnehmenden Zentren vorhanden sein sollte.

Zusammenfassend ist das vorgeschlagene Konzept der frühen Gaben von Remdesivir zur Senkung der COVID-19-Mortalität in bestimmten Hochrisikogruppen zwar plausibel. In Anbetracht der bisher limitierten Wirksamkeitsnachweise von Remdesivir bei Patienten mit milder/moderater COVID-19 Erkrankung, dem unklaren Nutzen/Risikoverhältnis bei asymptomatischen älteren Patienten, der Notwendigkeit der Hospitalisierung sowie des aktuellen pandemischen Geschehens, sollten Überlegungen hinsichtlich der Nutzung begrenzter Gesundheitsressourcen bei der Planung berücksichtigt werden, wie beispielsweise die Belegung von Krankenhausbetten mit asymptomatischen Patienten, Bindung von Pflegekapazitäten und Nutzung limitierter Bestände an Remdesivir als Studienmedikation. In diesem Zusammenhang wird auch auf eine laufende Phase 1/2 Studie von Gilead mit Remdesivir als Nasenspray bei ambulanten Patienten mit milder COVID-Erkrankung hingewiesen (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT04539262>).

Aus hiesiger Sicht sollte deswegen eine solche klinische Prüfung mit dem BfArM vorher telefonisch oder per Videokonferenz ausführlich beraten werden, um methodische Schwierigkeiten im Vorfeld ausräumen zu können. Das BfArM steht für eine kostenfreie Beratung der Antragsteller jederzeit zur Verfügung.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 04.11.2020

GESCHZ 10-2020-105851

Neue Remdesivir Studie - Uni Würzburg (Prof. Dölken)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 02.11.2020

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Die Datenlage für Remdesivir ist trotz erfolgter Zulassung nach wie vor für viele Populationen unzureichend und teilweise inkongruent. Die von Prof. Dölken geäußerte Hypothese, dass eine frühe Gabe von Remdesivir durch Reduzierung der initialen Virämie den Erkrankungsverlauf evtl. deutlich verbessern könnte, erscheint zumindest mechanistisch plausibel und wird auch von anderen Wissenschaftlern vertreten. Allerdings konnten die bisher vorgelegten Daten zur Wirksamkeit von Remdesivir keinen klinischen Nutzen bei Patienten mit milder/moderater COVID-19 Erkrankung belegen. In der ACTT-1 NIAID-Studie wurde der Wirksamkeitsnachweis nur für das Stratum der schwer Erkrankten (Patienten mit Lungenentzündung und Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff) erbracht, während in dem mild-moderaten Stratum kein Effekt nachgewiesen werden konnte (Beigel JH et al. 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2007764).

In der ACTT-1 Studie zeigte sich zumindest eine gewisse Zeitabhängigkeit des Effekts in Abhängigkeit von der Dauer des Bestehens von Symptomen vor Therapiebeginn mit Remdesivir (< 10 Tage/> 10 Tage), was darauf hindeuten könnte, dass eine frühzeitige Therapieeinleitung vorteilhaft sein kann.

Die Ergebnisse einer weiteren Studie bei Patienten mit moderater COVID-19 Erkrankung (GS-US-540-5774) lieferten keine eindeutigen Hinweise auf einen Vorteil eines frühzeitigen Therapiebeginns (< 9 Tage/> 9 Tage nach Symptombeginn) (Spinner et. al., 2020, doi:10.1001/jama.2020.16349). Daten zur Anwendung bei asymptomatischen Patienten sind, wie auch von Professor Dölken beschrieben, bisher nicht publiziert.

Des Weiteren liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine virologischen Daten aus klinischen Studien vor, die eine antivirale Wirkung von Remdesivir bestätigen. Basierend auf den vorhandenen virologischen Daten aus klinischen Studien (Wang et al., 2020; doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9); Spinner et. al., 2020, doi:10.1001/jama.2020.16349), in denen die SARS-CoV-2-RNA-Positivität in Nasen-Rachen-Abstrichen untersucht wurden, konnte keine antivirale Wirkung von Remdesivir nachgewiesen werden. Die vor diesem Hintergrund von Prof. Dölken vorgebrachte Annahme, dass viele der älteren Patienten in den Alten- und Pflegeheimen nicht hätten sterben müssen, wenn sie unmittelbar nach Diagnose der Infektion mit Remdesivir behandelt worden wären, kann aus unserer Sicht weder bestätigt noch widerlegt werden, da es schlicht keine publizierten Studiendaten zu Remdesivir für diese Kohorten und Konstellationen gibt.

Aus hiesiger Sicht erscheint daher der Vorschlag nachvollziehbar, eine klinische Prüfung mit Remdesivir an infizierten, aber noch asymptomatischen (oder schwach symptomatischen) Hochrisikopersonen durchzuführen. Vor der Planung einer solchen Studie sollten allerdings verschiedenste Aspekte zuvor diskutiert und geprüft werden:

1. Verfügbarkeit von Remdesivir

Unseres Wissens steht Remdesivir derzeit nicht über die normale Lieferkette zu Verfügung, sondern wird über das Joint Procurement der EU im Zusammenwirken mit dem BMG an bestimmte Krankenhausapotheken verteilt. Ob eine Verwendung dieses Arzneimittels im Rahmen von klinischen Prüfungen möglich/gewünscht wäre, ist ggf. seitens BMG zu entscheiden. Alternativ könnte der Studiensponsor Kontakt mit dem Hersteller Gilead bezüglich der Bereitstellung der Studienmedikation aufnehmen.

2. Fallzahlplanung

Aus hiesiger Sicht scheint die Fallzahl von 200 Personen für eine kontrollierte konfirmatorische, d. h. die Wirksamkeit belegende Studie, zu niedrig geschätzt. Unter der Annahme, dass 10 % der eingeschlossenen unbehandelten Personen sterben oder schwerst erkranken würden, dürfte sich der Unterschied bei einer kontrollierten zweiarbig balanciert randomisierten Studie (100:100) nur schwer nachweisen lassen, da die absoluten Ereignisse (Letalität oder schwerste Erkrankung) zahlenmäßig gering auftreten werden.

Für eine rein explorative Studie wäre die Fallzahl akzeptabel. Basierend auf einer kürzlich vorveröffentlichten Meta-Analyse von Levin et al., 2020 (<https://doi.org/10.1101/2020.07.23.20160895>), liegt die Infektionssterblichkeitsrate mit 1.3 % im Alter von 65 Jahren und 4.5 % im Alter von 75 Jahren. Dies sollte bei den Kriterien der Auswahl der Studienteilnehmer sowie der Fallzahl- und Endpunktplanung entsprechend berücksichtigt werden. Einarmige Studien ohne Kontrollgruppe erscheinen uns aufgrund der Dynamik der Erkrankung einerseits und der permanenten Therapiefortschritte andererseits als ungeeignet, einen Bezug zu historischen Kontrollen herzustellen.

3. Ethikvotum

Das Studienprojekt ist regulatorisch als klinische Prüfung i. S. von § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG anzusehen, d. h. das Forschungsprojekt bedarf nicht nur einer Bewertung durch die nach Berufsrecht zuständige (lokale) Ethikkommission, sondern erfordert auch eine Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde, in diesem Fall das BfArM. Dies wiederum erfordert eine GCP-konforme Dokumentation und Durchführung, so dass eine entsprechende Studieninfrastruktur in den teilnehmenden Zentren vorhanden sein sollte.

Zusammenfassend ist das vorgeschlagene Konzept der frühen Gaben von Remdesivir zur Senkung der COVID-19-Mortalität in bestimmten Hochrisikogruppen zwar plausibel. In Anbetracht der bisher limitierten Wirksamkeitsnachweise von Remdesivir bei Patienten mit milder/moderater COVID-19 Erkrankung, dem unklaren Nutzen/Risikoverhältnis bei asymptomatischen älteren Patienten, der Notwendigkeit der Hospitalisierung sowie des aktuellen pandemischen Geschehens, sollten Überlegungen hinsichtlich der Nutzung begrenzter Gesundheitsressourcen bei der Planung berücksichtigt werden, wie beispielsweise die Belegung von Krankenhausbetten mit asymptomatischen Patienten, Bindung von Pflegekapazitäten und Nutzung limitierter Bestände an Remdesivir als Studienmedikation. In diesem Zusammenhang wird auch auf eine laufende Phase 1/2 Studie von Gilead mit Remdesivir als Nasenspray bei ambulanten Patienten mit milder COVID-Erkrankung hingewiesen (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT04539262>).

Aus hiesiger Sicht sollte deswegen eine solche klinische Prüfung mit dem BfArM vorher telefonisch oder per Videokonferenz ausführlich beraten werden, um methodische Schwierigkeiten im Vorfeld ausräumen zu können. Das BfArM steht für eine kostenfreie Beratung der Antragsteller jederzeit zur Verfügung.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
'11 BMG' <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
CC: <3@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>; 32
<32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 19.10.2020 13:45:14
Betreff: Bericht: "Neue therapeutische Möglichkeit bei COVID-19:
Ivermectin"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 19.10.2020

GESCHZ 33.02-2020-102468

Neue therapeutische Möglichkeit bei COVID-19: Ivermectin

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 16.10.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrem Erlass vom 16. Oktober 2020 bitten Sie um eine kurze Einschätzung des Stoffes Ivermectin zur Behandlung von COVID-19. Hierzu berichten wir wie folgt:

Ivermectin ist ein gegen Ektoparasiten (Läuse, Milben, Zecken) und Fadenwürmer (Nematoden) wirksamer Stoff. In Deutschland ist es unter dem Namen Scabioral® zur Behandlung der Scabies zugelassen.

In einer Publikation wurde von *in-vitro*-Aktivität von Ivermectin gegen SARS CoV-2 berichtet¹. Öffentliche Aufmerksamkeit erhielt Ivermectin durch Datenanalysen des Unternehmens Surgisphere², das mittlerweile unter anderem durch die zurückgezogene Veröffentlichung zu Hydroxychloroquin in Verruf geraten ist.

Zu Ivermectin als Therapeutikum zur Behandlung von COVID-19 laufen derzeit verschiedene klinische Studien. Eine seriöse Einschätzung der Erfolgsaussichten dieser Substanz in der Therapie von COVID-19 ist auf Basis des derzeitigen Wissensstandes nicht möglich.

¹ Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020 Jun;178:104787.

² Lancet, NEJM Retract Surgisphere Studies on COVID-19 Patients. 4 Jun 2020

<https://www.the-scientist.com/news-opinion/lancet-retracts-surgispheres-study-on-hydroxychloroquine-67613>

Die Pädia GmbH (InfectoPharm) hat am 16. Oktober 2020 einen Antrag auf schriftliche Beratung beim BfArM eingereicht. Die Beratung durch das BfArM wird zeitnah erfolgen.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 19.10.2020

GESCHZ 33.02-2020-102468

Neue therapeutische Möglichkeit bei COVID-19: Ivermectin

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 16.10.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrem Erlass vom 16. Oktober 2020 bitten Sie um eine kurze Einschätzung des Stoffes Ivermectin zur Behandlung von COVID-19. Hierzu berichten wir wie folgt:

Ivermectin ist ein gegen Ektoparasiten (Läuse, Milben, Zecken) und Fadenwürmer (Nematoden) wirksamer Stoff. In Deutschland ist es unter dem Namen Scabioral® zur Behandlung der Scabies zugelassen.

In einer Publikation wurde von *in-vitro*-Aktivität von Ivermectin gegen SARS CoV-2 berichtet¹. Öffentliche Aufmerksamkeit erhielt Ivermectin durch Datenanalysen des Unternehmens Surgisphere², das mittlerweile unter anderem durch die zurückgezogene Veröffentlichung zu Hydroxychloroquin in Verruf geraten ist.

Zu Ivermectin als Therapeutikum zur Behandlung von COVID-19 laufen derzeit verschiedene klinische Studien. Eine seriöse Einschätzung der Erfolgsaussichten dieser Substanz in der Therapie von COVID-19 ist auf Basis des derzeitigen Wissensstandes nicht möglich.

¹ Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020 Jun;178:104787.

² Lancet, NEJM Retract Surgisphere Studies on COVID-19 Patients. 4 Jun 2020

<https://www.the-scientist.com/news-opinion/lancet-retracts-surgispheres-study-on-hydroxychloroquine-67613>

Die Pädia GmbH (InfectoPharm) hat am 16. Oktober 2020 einen Antrag auf schriftliche Beratung beim BfArM eingereicht. Die Beratung durch das BfArM wird zeitnah erfolgen.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
<1@bmg.bund.de>; <11@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
CC: [REDACTED]
Gesendet am: 07.12.2021 10:16:40
Betreff: Bericht: "Nitazoxanidhaltige Arzneimittel als Therapieoption
bei COVID 19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 7.12.2021

GESCHZ 3.01-2021-60002

Nitazoxanidhaltige Arzneimittel als Therapieoption bei COVID 19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 - 42002 - 05 vom 30.11.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nachfolgend nehmen wir Stellung zum aktuellen Sachstand der Entwicklung von Nitazoxanid zur Anwendung bei COVID-19 und dem Preprint (ungeprüfte Vorveröffentlichung) „Early treatment with nitazoxanide prevents worsening of mild and moderate COVID-19 and subsequent hospitalization“ von Rossignol et al.

Nitazoxanid ist ein Wirkstoff, der beim Befall des Darmtrakts durch Parasiten angewendet wird und *in vitro* Aktivität gegen ein breites Spektrum von Viren inklusive SARS-CoV2 zeigte¹⁻³. Bei unkomplizierter Influenza wurde für Nitazoxanid in einer Phase-2b/3-Studie bei einer Dosierung von 600 mg 2x täglich über fünf Tage eine Reduktion der Symptombdauer gezeigt⁴. Nitazoxanid besitzt in Deutschland keine Zulassung.

Der o. g. Preprint beschreibt die Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Multicenterstudie, in der in den USA und Puerto Rico zwischen August 2020 und Februar 2021 die Sicherheit und Wirksamkeit von Nitazoxanid bei 379 ambulanten COVID-19 Patienten untersucht wurde.

Patienten ab 12 Jahren mit - anhand eines von den Patienten selbst auszufüllenden und unseres Wissens nicht für COVID-19 validierten Fragebogens - milden bis moderaten COVID-19 Symptomen, wurden eingeschlossen, wenn der Beginn der Symptome nicht länger als 72 Stunden zurücklag. Die Patienten bekamen über fünf Tage entweder 2x täglich Nitazoxanid (je 600 mg) oder Placebo (184 im Nitazoxanid-Arm und 195 in Placebo-Arm).

Primärer Endpunkt war der Rückgang der COVID-19 Symptome (anhand des oben genannten Patientenfragebogens) sowie - als sekundärer Endpunkt - das Fortschreiten der Erkrankung, definiert als Kurzatmigkeit in Ruhe und Verringerung des Sauerstoffgehalts im Blut unter einen Grenzwert von 93 %. Insgesamt war die Zeit bis zur Genesung in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Für acht Patienten wurde ein Fortschreiten der Erkrankung berichtet, 1 Patient in der Nitazoxanid-Gruppe (1/184 (0,5 %)) und 7 Patienten in der Placebogruppe (7/195 (3,6 %)).

Es wurde kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Virusmenge im Nasen-Rachen-Abstrich zwischen den beiden Behandlungsgruppen gezeigt. Die häufigste Nebenwirkung war Durchfall (3,4 % in der Nitazoxanid-Gruppe, 2,2 % in der Placebo-Gruppe).

Neben dieser Studie liegen Publikationen zu zwei weiteren Studien mit Nitazoxanid bei COVID-19 vor. Eine randomisierte Studie⁶ mit 392 ambulanten Patienten mit milden Symptomen, die 500 mg Nitazoxanid oder Placebo 3x täglich über fünf Tage bekamen, verfehlte ihren primären Endpunkt; es wurde kein Unterschied zwischen Nitazoxanid und Placebo in Bezug auf die Verbesserung der drei erfassten Symptome (Fieber, Husten Erschöpfung) festgestellt. In Bezug auf den sekundären Endpunkt Viruslast waren nach Abschluss der Behandlung in 29,9 % (Nitazoxanid -Arm) bzw. 18,2 % (Placebo-Arm) keine SARS-CoV2-RNA mehr nachweisbar und es konnte insgesamt ein Unterschied in der Viruslast detektiert werden (Nitazoxanid: 3.63 log₁₀ Kopien/ml, Placebo: 4.13 log₁₀ Kopien/ml).

In einer kleinen randomisierten, Placebo-kontrollierten Pilotstudie⁵ in der 50 hospitalisierte COVID-19-Patienten über sieben Tage 2x täglich mit 600 mg Nitazoxanid oder Placebo behandelt wurden, reduzierte Nitazoxanid einen Symptomschwere-Score und die mittlere Zeit bis zur Entlassung deutlicher als Placebo. Aufgrund des nicht vordefinierten primären Endpunktes, der fraglichen Validierung des verwendeten Scores und der kleinen Patientenzahl sind diese Ergebnisse allenfalls als hypothesengenerierend für nachfolgende, größere Studien zu werten.

Zusammenfassend sind die bisher publizierten Daten zu Nitazoxanid noch limitiert. Die Ergebnisse von Rossignol et al. sind in Bezug auf den Effekt von Nitazoxanid auf das Fortschreiten der Erkrankung insbesondere interessant, da für diese Bewertung objektive Kriterien verwendet wurden. Allerdings ist die Fallzahl mit weniger als 200 Patienten pro Behandlungsarm nicht groß und gab geringfügige Imbalancen für einige der prognostischen Parameter zugunsten von Nitazoxanid (z. B. geringerer BMI, kürzere Zeit seit Symptombeginn und geringeres Risiko für schwere Erkrankungen gemäß CDC-Klassifikation), die dieses Ergebnis mit beeinflusst haben könnten. Daher sollte unseres Erachtens eine detailliertere Darstellung und Auswertung der Ergebnisse in einer vollständigen, durch Peer-review überprüften Publikation abgewartet werden.

Die Ergebnisse der drei publizierten Studien sind insgesamt heterogen und nicht ausreichend um die Wirksamkeit von Nitazoxanid für die Behandlung von Patienten mit COVID-19 abschließend zu bewerten. Weitere Ergebnisse aus Phase 3-Studien sind uns nicht bekannt. In der US-amerikanischen Studiendatenbank [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) sind neben den drei oben beschriebenen Studien, 26 weitere Studien zur Behandlung von COVID-19 mit Nitazoxanid gelistet. Die meisten dieser Studien befinden sich noch in der Rekrutierungsphase oder wurden noch nicht gestartet.

Referenzen:

- 1) Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res* 2014; 110:94-103.
- 2) Cao J, Forrest JC, Zhang X. A screen of the NIH Clinical Collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Res* 2015;114:1-10.
- 3) Rossignol JF. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health* 2016;9:227-30.
- 4) Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, Resnick H, Samudrala S, Ginocchio C, Bardin M, Rossignol JF: Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(7):609-618

- 5) Blum VF, Cimerman S, Hunter J, Tierno P, Lacerda A, et al. Nitazoxanide superiority to placebo to treat moderate COVID-19 – a pilot prove of concept randomized double-blind clinical trial. *EClinicalMedicine* 2021; <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100981>.
- 6) Rocco PR, Silva, PL, Cruz, FF, Melo-Junior MA, Tierno PF et al. Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2021, 58(1): 2003725.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 7.12.2021

3.01-2021-60002

Nitazoxanidhaltige Arzneimittel als Therapieoption bei COVID 19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 - 42002 - 05 vom 30.11.21

Berichtersteller/in:

[REDACTED]

Nachfolgend nehmen wir Stellung zum aktuellen Sachstand der Entwicklung von Nitazoxanid zur Anwendung bei COVID-19 und dem Preprint (ungeprüfte Vorveröffentlichung) „Early treatment with nitazoxanide prevents worsening of mild and moderate COVID-19 and subsequent hospitalization“ von Rossignol et al.

Nitazoxanid ist ein Wirkstoff, der beim Befall des Darmtrakts durch Parasiten angewendet wird und *in vitro* Aktivität gegen ein breites Spektrum von Viren inklusive SARS-CoV2 zeigte¹⁻³. Bei unkomplizierter Influenza wurde für Nitazoxanid in einer Phase-2b/3-Studie bei einer Dosierung von 600 mg 2x täglich über fünf Tage eine Reduktion der Symptombdauer gezeigt⁴. Nitazoxanid besitzt in Deutschland keine Zulassung.

Der o. g. Preprint beschreibt die Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Multicenterstudie, in der in den USA und Puerto Rico zwischen August 2020 und Februar 2021 die Sicherheit und Wirksamkeit von Nitazoxanid bei 379 ambulanten COVID-19 Patienten untersucht wurde.

Patienten ab 12 Jahren mit - anhand eines von den Patienten selbst auszufüllenden und unseres Wissens nicht für COVID-19 validierten Fragebogens - milden bis moderaten COVID-19 Symptomen, wurden eingeschlossen, wenn der Beginn der Symptome nicht länger als 72 Stunden zurücklag. Die Patienten bekamen über fünf Tage entweder 2x täglich Nitazoxanid (je 600 mg) oder Placebo (184 im Nitazoxanid-Arm und 195 in Placebo-Arm).

Primärer Endpunkt war der Rückgang der COVID-19 Symptome (anhand des oben genannten Patientenfragebogens) sowie - als sekundärer Endpunkt - das Fortschreiten der Erkrankung, definiert als Kurzatmigkeit in Ruhe und Verringerung des Sauerstoffgehalts im Blut unter einen Grenzwert von 93 %. Insgesamt war die Zeit bis zur Genesung in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Für acht Patienten wurde ein Fortschreiten der Erkrankung berichtet, 1 Patient in der Nitazoxanid-Gruppe (1/184 (0,5 %)) und 7 Patienten in der Placebogruppe (7/195 (3,6 %)).

Es wurde kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Virusmenge im Nasen-Rachen-Abstrich zwischen den beiden Behandlungsgruppen gezeigt. Die häufigste Nebenwirkung war Durchfall (3,4 % in der Nitazoxanid-Gruppe, 2,2 % in der Placebo-Gruppe).

Neben dieser Studie liegen Publikationen zu zwei weiteren Studien mit Nitazoxanid bei COVID-19 vor. Eine randomisierte Studie⁶ mit 392 ambulanten Patienten mit milden Symptomen, die 500 mg Nitazoxanid oder Placebo 3x täglich über fünf Tage bekamen, verfehlte ihren primären Endpunkt; es wurde kein Unterschied zwischen Nitazoxanid und Placebo in Bezug auf die Verbesserung der drei erfassten Symptome (Fieber, Husten Erschöpfung) festgestellt. In Bezug auf den sekundären Endpunkt Viruslast waren nach Abschluss der Behandlung in 29,9 % (Nitazoxanid -Arm) bzw. 18,2 % (Placebo-Arm) keine SARS-CoV2-RNA mehr nachweisbar und es konnte insgesamt ein Unterschied in der Viruslast detektiert werden (Nitazoxanid: 3.63 log₁₀ Kopien/ml, Placebo: 4.13 log₁₀ Kopien/ml).

In einer kleinen randomisierten, Placebo-kontrollierten Pilotstudie⁵ in der 50 hospitalisierte COVID-19-Patienten über sieben Tage 2x täglich mit 600 mg Nitazoxanid oder Placebo behandelt wurden, reduzierte Nitazoxanid einen Symptomschwere-Score und die mittlere Zeit bis zur Entlassung deutlicher als Placebo. Aufgrund des nicht vordefinierten primären Endpunktes, der fraglichen Validierung des verwendeten Scores und der kleinen Patientenzahl sind diese Ergebnisse allenfalls als hypothesengenerierend für nachfolgende, größere Studien zu werten.

Zusammenfassend sind die bisher publizierten Daten zu Nitazoxanid noch limitiert. Die Ergebnisse von Rossignol et al. sind in Bezug auf den Effekt von Nitazoxanid auf das Fortschreiten der Erkrankung insbesondere interessant, da für diese Bewertung objektive Kriterien verwendet wurden. Allerdings ist die Fallzahl mit weniger als 200 Patienten pro Behandlungsarm nicht groß und gab geringfügige Imbalancen für einige der prognostischen Parameter zugunsten von Nitazoxanid (z. B. geringerer BMI, kürzere Zeit seit Symptombeginn und geringeres Risiko für schwere Erkrankungen gemäß CDC-Klassifikation), die dieses Ergebnis mit beeinflusst haben könnten. Daher sollte unseres Erachtens eine detailliertere Darstellung und Auswertung der Ergebnisse in einer vollständigen, durch Peer-review überprüften Publikation abgewartet werden.

Die Ergebnisse der drei publizierten Studien sind insgesamt heterogen und nicht ausreichend um die Wirksamkeit von Nitazoxanid für die Behandlung von Patienten mit COVID-19 abschließend zu bewerten. Weitere Ergebnisse aus Phase 3-Studien sind uns nicht bekannt. In der US-amerikanischen Studiendatenbank [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) sind neben den drei oben beschriebenen Studien, 26 weitere Studien zur Behandlung von COVID-19 mit Nitazoxanid gelistet. Die meisten dieser Studien befinden sich noch in der Rekrutierungsphase oder wurden noch nicht gestartet.

Referenzen:

- 1) Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res* 2014; 110:94-103.
- 2) Cao J, Forrest JC, Zhang X. A screen of the NIH Clinical Collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Res* 2015;114:1-10.
- 3) Rossignol JF. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health* 2016;9:227-30.
- 4) Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, Resnick H, Samudrala S, Ginocchio C, Bardin M, Rossignol JF: Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(7):609-618

- 5) Blum VF, Cimerman S, Hunter J, Tierno P, Lacerda A, et al. Nitazoxanide superiority to placebo to treat moderate COVID-19 – a pilot prove of concept randomized double-blind clinical trial. *EClinicalMedicine* 2021; <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100981>.
- 6) Rocco PR, Silva, PL, Cruz, FF, Melo-Junior MA, Tierno PF et al. Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2021, 58(1): 2003725.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>; [REDACTED]
CC: [REDACTED] 32 <32@bfarm.de>; Knöss,
Werner <Werner.Knoess@bfarm.de>
Gesendet am: 30.12.2020 09:36:52
Betreff: Bericht: "Offener Brief von Herrn Morau bezüglich einer
ergebnisoffenen Prüfung der Behandlung von COVID-19-
Patienten mithilfe von Hydroxychloroquin"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 30.12.2020

GESCHZ 33.02-2020-83932BM

Offener Brief bezüglich einer ergebnisoffenen Prüfung der Behandlung von COVID-19-Patienten mithilfe von Hydroxychloroquin

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nachfolgend nehmen wir Stellung zu dem offenen Brief von Herrn Morau.

In einer *in vitro*-Studie zeigte Hydroxychloroquin (HCQ) Aktivität gegen SARS-CoV-2 und wurde daraufhin im Rahmen multipler klinischer Studien an Patienten zur Behandlung von COVID-19 untersucht. Der Wissensstand zu Behandlungsoptionen von COVID-19 wird – auch im Hinblick auf HCQ – u. a. im STAKOB (Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger) unter Mitwirkung des BfArM regelmäßig überprüft und beurteilt. Derzeit (Stand 15. Dezember 2020) liegt keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von HCQ zur Behandlung von COVID-19 vor.

Die in dem offenen Brief aufgeführte Tabelle „Ergebnisse von ausgewählten multizentrischen Kohortenstudien zur Behandlung von COVID-19-Patienten mit HCQ“ führt eine Auswahl von positiven, nicht-randomisierten klinischen Studien auf und die angehängte „Liste 1“ enthält hauptsächlich nicht-randomisierte Studien und z. T. nicht begutachtete Vorabveröffentlichungen. Die Aussagekraft dieser Studien ist daher sehr begrenzt und/oder nicht beurteilbar. Es ist zu berücksichtigen, dass gerade bei einer großen Anzahl methodisch nicht gut geplanter oder durchgeführter Studien ein erheblicher BIAS auftreten kann, der sich dann ggf. natürlich entsprechend auch in Metaanalysen zeigen kann.

Insbesondere aufgrund des kardiotoxischen Potentials von HCQ steht dieses im Verdacht möglicherweise selbst mehrere Todesfälle bei der Behandlung von COVID-19-Patienten bei unkritischem Einsatz verursacht zu haben. Eine Publikation des französischen Pharmakovigilanz-Netzwerks im Mai dieses Jahres hatte 120 Fallberichte kardialer Nebenwirkungen bei der Off-Label Behandlung von COVID-19, davon 103 in Zusammenhang mit HCQ, analysiert und dabei 8 Todesfälle identifiziert, die möglicherweise in Zusammenhang mit der Gabe HCQ bei COVID-19 standen¹. Sowohl nach Auffassung des BfArM wie auch der EMA sollte HCQ daher nicht außerhalb klinischer Prüfungen bei COVID-19 eingesetzt werden.

Das BfArM hatte seit Beginn der Pandemie insgesamt fünf klinische Prüfungen mit HCQ im Kontext von COVID-19 genehmigt. Während eine der klinischen Prüfungen nicht direkt den therapeutischen Effekt von HCQ, sondern lediglich die Wechselwirkungen des Protonenpumpeninhibitors Pantoprazol auf die Pharmakokinetik von HCQ untersucht, hatten die übrigen vier Studien therapeutische Effekte auf verschiedene COVID-19-Populationen zum Ziel. Mit Ausnahme der Interaktionsstudie mit Pantoprazol wurden alle übrigen klinischen Prüfungen mit HCQ entweder vollständig abgebrochen (n=2) oder befinden sich in einem lang anhaltenden Rekrutierungsstopp (n=2). Mit einer Wiederaufnahme der unterbrochenen Studien wird seitens des BfArM nicht gerechnet. Aufgrund der momentanen Datenlage gehen wir davon aus, dass derzeit auch keine neuen klinischen Prüfungen mit HCQ in Deutschland geplant werden.



Prof. Dr. Karl Broich

¹ Gérard A. et al. “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. Therapies (2020) 75, S. 371-379. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.002>



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 30.12.2020

GESCHZ 33.02-2020-83932BM

Offener Brief bezüglich einer ergebnisoffenen Prüfung der Behandlung von COVID-19-Patienten mithilfe von Hydroxychloroquin

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nachfolgend nehmen wir Stellung zu dem offenen Brief von Herrn Morau.

In einer *in vitro*-Studie zeigte Hydroxychloroquin (HCQ) Aktivität gegen SARS-CoV-2 und wurde daraufhin im Rahmen multipler klinischer Studien an Patienten zur Behandlung von COVID-19 untersucht. Der Wissensstand zu Behandlungsoptionen von COVID-19 wird – auch im Hinblick auf HCQ – u. a. im STAKOB (Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger) unter Mitwirkung des BfArM regelmäßig überprüft und beurteilt. Derzeit (Stand 15. Dezember 2020) liegt keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von HCQ zur Behandlung von COVID-19 vor.

Die in dem offenen Brief aufgeführte Tabelle „Ergebnisse von ausgewählten multizentrischen Kohortenstudien zur Behandlung von COVID-19-Patienten mit HCQ“ führt eine Auswahl von positiven, nicht-randomisierten klinischen Studien auf und die angehängte „Liste 1“ enthält hauptsächlich nicht-randomisierte Studien und z. T. nicht begutachtete Vorabveröffentlichungen. Die Aussagekraft dieser Studien ist daher sehr begrenzt und/oder nicht beurteilbar. Es ist zu berücksichtigen, dass gerade bei einer großen Anzahl methodisch nicht gut geplanter oder durchgeführter Studien ein erheblicher BIAS auftreten kann, der sich dann ggf. natürlich entsprechend auch in Metaanalysen zeigen kann.

Insbesondere aufgrund des kardiotoxischen Potentials von HCQ steht dieses im Verdacht möglicherweise selbst mehrere Todesfälle bei der Behandlung von COVID-19-Patienten bei

unkritischem Einsatz verursacht zu haben. Eine Publikation des französischen Pharmakovigilanz-Netzwerks im Mai dieses Jahres hatte 120 Fallberichte kardialer Nebenwirkungen bei der Off-Label Behandlung von COVID-19, davon 103 in Zusammenhang mit HCQ, analysiert und dabei 8 Todesfälle identifiziert, die möglicherweise in Zusammenhang mit der Gabe HCQ bei COVID-19 standen¹. Sowohl nach Auffassung des BfArM wie auch der EMA sollte HCQ daher nicht außerhalb klinischer Prüfungen bei COVID-19 eingesetzt werden.

Das BfArM hatte seit Beginn der Pandemie insgesamt fünf klinische Prüfungen mit HCQ im Kontext von COVID-19 genehmigt. Während eine der klinischen Prüfungen nicht direkt den therapeutischen Effekt von HCQ, sondern lediglich die Wechselwirkungen des Protonenpumpeninhibitors Pantoprazol auf die Pharmakokinetik von HCQ untersucht, hatten die übrigen vier Studien therapeutische Effekte auf verschiedene COVID-19-Populationen zum Ziel. Mit Ausnahme der Interaktionsstudie mit Pantoprazol wurden alle übrigen klinischen Prüfungen mit HCQ entweder vollständig abgebrochen (n=2) oder befinden sich in einem lang anhaltenden Rekrutierungsstopp (n=2). Mit einer Wiederaufnahme der unterbrochenen Studien wird seitens des BfArM nicht gerechnet. Aufgrund der momentanen Datenlage gehen wir davon aus, dass derzeit auch keine neuen klinischen Prüfungen mit HCQ in Deutschland geplant werden.

Prof. Dr. Karl Broich

¹ Gérard A. et al. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapies* (2020) 75, S. 371-379. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.002>

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <11@bmg.bund.de>
CC: 1 BMG <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 13.12.2021 14:11:48
Betreff: Bericht: "Patienteninformation Lagevrio® (Molnupiravir)"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 13.12.2021

GESCHZ 33.02-2021-61920

Patienteninformation Lagevrio® (Molnupiravir)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 11 BMG vom 09.12.21

Anlagen: - 3 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrem Erlass vom 09.12.2021 bitten Sie um Erstellung einer Patienteninformation zu Lagevrio®, die nicht dem formalen Aufbau einer Patienteninformation entspricht.

Anbei senden wir Ihnen eine Patienteninformation zu Lagevrio®, welche wie im Erlass vom 09.12.2021 gefordert, hinsichtlich des formalen Aufbaus einer üblichen Patienteninformation (Gebrauchsinformation) modifiziert wurde. Das BfArM hat dieses Dokument „Hinweise für den Anwender“ genannt. Zur Ihrer Information fügen wir ebenfalls ein Worddokument im Änderungsmodus bei, welches die Unterschiede zwischen dem am 24.11.2021 als Anlage zu dem Bericht „Prüfung und Bewertung des BfArM des Arzneimittels Lagevrio nach § 3 Abs. 2, Abs. 3 MedBVS“ übersandten Dokument „Anlage_4_-_deutschsprachige_Informationen_für_Patienten_(Original)“ und der mit diesem Bericht übersandten „Hinweise für den Anwender“ zeigt.

Wir weisen jedoch explizit darauf hin, dass beim Abweichen des formalen Aufbaus einer Gebrauchsinformation, welches üblicherweise den Vorgaben des QRD Templates entsprechen muss, auch von dem für den Patienten vertrauten Format abgewichen wird. Dies kann sowohl zu Einschränkungen der Lesbarkeit als auch des Erfassens sowie Verstehens der Informationen führen.

Des Weiteren bedanken wir uns für die Zusendung der „Therapiehinweise“ zu dem Arzneimittel Lagevrio® von der AWMF. Das BfArM weist vorsorglich darauf hin, dass die Stellungnahme der AWMF nicht die Informationen einer Fachinformation ersetzen kann, da wichtige Informationen, wie Empfehlungen zu Dosierung, speziellen Patientengruppen, Gegenanzeigen, Vorgaben für Schwangerschaft und Stillzeit sowie spezifische Informationen zu möglichen Nebenwirkungen fehlen, beziehungsweise - sofern vorhanden - nur schwer zu identifizieren sind.

Aus Sicht des BfArM wird daher dringend empfohlen, den verschreibenden Ärzten/abgebenden Apothekern entsprechende Informationen im Format der für sie vertrauten Fachinformation bzw. einer aktualisierten Version des am 24.11.2021 übersendeten deutschsprachigen „Conditions for Supply“-Dokuments zusätzlich zur Verfügung zu stellen. Bei dem „Conditions for Supply“-Dokument handelt es sich um die deutsche Übersetzung eines im Rahmen des Artikel 5 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 Verfahrens verabschiedeten Dokument mit „Bedingungen für die Versorgung“. Dieses Dokument entspricht einer reduzierten Version einer Fachinformation. Das BfArM hat das „Conditions for Supply“-Dokument um die im Bericht „Prüfung und Bewertung des Arzneimittels Lagevrio“ vom 24.11.2021 benannten Punkte ergänzt.

Ein entsprechendes Dokument, aktualisiert mit neuen Erkenntnissen seit dem 24.11.2021, fügen wir ebenfalls bei. Die Aktualisierungen beinhalten

- die neuen Erkenntnisse zur Wirksamkeit von Lagevrio auf Basis der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation vom 26.11.2021
- den Hinweis, dass keine Daten zur Wirksamkeit von Lagevrio gegen die Omikron-Variante des SARS-CoV-2 Virus vorliegen und
- dass bei einer vergessenen Dosis eine weitere Dosis eingenommen werden kann, wenn der Einnahmezeitpunkt weniger als zehn Stunden zurückliegt. Zuvor war diese Zeit mit sechs Stunden angegeben worden.

Sofern seitens MSD kein QR-Code zur Verfügung gestellt wird, müsste in dem „Hinweise für den Anwender-Dokument“ der Abschnitt unter „weitere Informationsquellen“ entfernt werden.

Hinsichtlich der Bereitstellung eines QR-Codes der Firma MSD bitten wir um Rückmeldung.



Prof. Dr. Karl Broich

Hinweise für den Anwender

Lagevrio 200 mg Hartkapseln

Wirkstoff: Molnupiravir

Dieses Arzneimittel ist noch nicht vollständig geprüft und noch nicht durch die Europäische Arzneimittel-Agentur oder die zuständige deutsche Bundesoberbehörde zugelassen. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt Nebenwirkungen.

Generelle Information und Grund der Anwendung

Lagevrio enthält den Wirkstoff Molnupiravir. Es ist ein antivirales Arzneimittel, das zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen eingesetzt wird, die keinen zusätzlichen Sauerstoff bekommen und die ein hohes Risiko haben, einen schweren Krankheitsverlauf zu entwickeln.

Der Wirkstoff in Lagevrio verringert die Fähigkeit des SARS-CoV-2-Virus (das Virus, das COVID-19 verursacht), sich im Körper zu vermehren, was dazu beitragen kann, dass die COVID-19 Erkrankung nicht schwer verläuft.

Gegenanzeigen

Nehmen Sie Lagevrio nicht ein,

- wenn Sie allergisch gegen dieses Arzneimittel oder einen sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind.
- wenn Sie eine gebärfähige Frau sind, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet.

Wichtige Informationen vor der Einnahme von Lagevrio

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen eine Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion vorliegt.
- Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.
- Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.
- Wenn Sie eine gebärfähige Frau sind, müssen Sie vor der Einleitung der Therapie einen Schwangerschaftstest durchführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind.
- Lagevrio kann Schwindelgefühl hervorrufen, das Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Lagevrio darf nicht in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, angewendet werden.

Tierstudien mit Molnupiravir haben schädliche Effekte auf das ungeborene Tier gezeigt. Lagevrio wurde in der Schwangerschaft nicht untersucht und es ist nicht bekannt, ob Lagevrio Ihrem Baby schadet, wenn Sie schwanger sind.

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, während Sie Lagevrio einnehmen und 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Methode zur Empfängnisverhütung. Zudem wird Ihr Arzt Sie vor Behandlungsbeginn mit Lagevrio über das Risiko für das ungeborene Baby aufklären und Sie bitten, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind. Männer sollten während der Behandlung und für 3 Monate danach kein Kind zeugen.

Wenn Sie stillen oder planen, zu stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen. **Sie sollten das Stillen während der Dauer der Behandlung und 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis von Lagevrio unterbrechen.** Das liegt daran, dass nicht bekannt ist, ob Lagevrio in die Muttermilch übergeht und an das Baby weitergegeben wird.

Dosierung und Einnahme

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie sollten mit der Einnahme von Lagevrio innerhalb von 5 Tagen nach dem Einsetzen von COVID-19-Symptomen beginnen.

Empfohlene Dosis und Art der Einnahme

- Nehmen Sie vier 200 mg Kapseln Lagevrio (insgesamt 800 mg), alle 12 Stunden über 5 Tage ein.
- Schlucken Sie die Kapsel als Ganzes (die Kapseln nicht öffnen, zerbrechen oder zerdrücken).
- Dieses Arzneimittel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Einnahme größerer Menge von Lagevrio, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Lagevrio eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.

Maßnahmen, wenn Sie die Einnahme von Lagevrio vergessen oder ausgelassen haben

- Es ist wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels vergessen oder auslassen
- Wenn Sie innerhalb von 10 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese sobald wie möglich ein. Nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit.
- Wenn Sie später als 10 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie nicht die verpasste Dosis. Nehmen Sie stattdessen die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, um eine verpasste Dosis auszugleichen.
- Wenn Sie nicht sicher sind, was Sie tun sollen, rufen Sie Ihren Arzt oder Apotheker an.

Erbrechen bei der Einnahme dieses Arzneimittels

Wenn Sie innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Lagevrio erbrechen, nehmen Sie die gesamte Dosis noch einmal ein.

Wenn Sie später als 30 Minuten nach der Einnahme von Lagevrio erbrechen, nehmen Sie keine weitere Dosis ein.

Brechen Sie die Einnahme von Lagevrio nicht ab

Brechen Sie die Einnahme von Lagevrio nicht ab, ohne zuvor mit Ihrem Arzt zu sprechen. Durch die zuverlässige Einnahme aller Dosen verringert sich die Wahrscheinlichkeit, dass Sie schwer an COVID-19 erkranken.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen

- Durchfall
- Übelkeit
- Schwindelgefühl
- Kopfschmerzen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen

- Erbrechen
- Ausschlag
- Quaddeln

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Aufbewahrung

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

Inhalt der Packung und weitere Informationen

Bestandteile

Der Wirkstoff ist Molnupiravir. Jede Hartkapsel enthält 200 mg Molnupiravir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Kapselinhalt: Croscarmellose Natrium (E 468), Hyprollose (E 463), Magnesiumstearat (E 470b), mikrokristalline Cellulose (E 460).

Kapselhülle: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

Druckfarbe: Kaliumhydroxid, Schellack, Titandioxid (E 171).

Aussehen und Inhalt der Packung

Die Lagevrio 200 mg Hartkapsel ist eine schwedisch orange, undurchsichtige Hartkapsel der Größe 0 (etwa 21,7 mm x 7,6 mm), auf der mit weißer Tinte das MSD Firmenlogo auf der Kappe und „82“ auf dem Korpus aufgedruckt sind.

Lagevrio 200 mg Hartkapseln sind in High-Density-Polyethylen(HDPE)-Flaschen mit Polypropylen-Verschluss mit 40 Kapseln erhältlich.

Lagevrio enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis zu 4 Kapseln, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

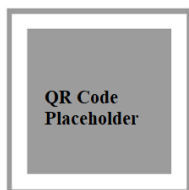
Hersteller

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

Diese Hinweise für den Anwender wurde zuletzt überarbeitet im Dezember 2021.

Dieses Arzneimittel wird unter „Besonderen Bedingungen“ in Verkehr gebracht. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Weitere Informationsquellen



www.molnupiravir.com/uk

ANNEX I

BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DEN GEBRAUCH, BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND ZIELPOPULATION UND BEDINGUNGEN FÜR DIE ÜBERWACHUNG DER SICHERHEIT

FÜR

NICHT ZUGELASSENES PRODUKT Lagevrio (Molnupiravir)

VERFÜGBAR ZUR ANWENDUNG

Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise

Dieses Arzneimittel ist noch nicht vollständig geprüft und noch nicht durch die Europäische Arzneimittel-Agentur oder die zuständige deutsche Bundesoberbehörde zugelassen. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 6.

1. ARZNEIMITTEL ZUR ANWENDUNG

- **Name des Arzneimittels zur Anwendung:** Lagevrio
- **Wirkstoff(e):** Molnupiravir
- **Darreichungsform:** Kapsel
- **Art der Anwendung:** Zum Einnehmen
- **Stärke:** 200 mg

2. NAME UND ADRESSE DER FIRMA

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

Kontakt in Deutschland:
MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München
Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

3. ZIELPOPULATION

Lagevrio wird angewendet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Siehe Abschnitt 6.

4. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

5. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DEN GEBRAUCH

5.1 Dosierung

- **Dosierungsempfehlung und Dauer der Behandlung**

Die empfohlene Dosis von Lagevrio beträgt 800 mg (vier 200 mg-Kapseln) oral alle 12 Stunden über 5 Tage.

Lagevrio sollte sobald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn angewendet werden.

Für den Therapiebeginn mit Lagevrio sollte der Nachweis eines positiven SARS-CoV-2- PCR-Tests oder Antigenschnelltests, welcher durch geschultes Personal durchgeführt wurde, vorliegen. Ein positives Ergebnis eines Antigenschnelltests sollte sobald wie möglich durch einen PCR Test abgesichert werden.

Versäumte Dosen

Wenn der Patient eine Dosis ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 10 Stunden zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, die Einnahme der Dosis so bald wie möglich nachzuholen und dann die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 10 Stunden oder länger zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge einzunehmen.

Erbrechen bei der Einnahme dieses Arzneimittels

Wenn ein Patient innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Lagevrio erbricht, sollte die gesamte Dosis nochmals eingenommen werden. Wenn ein Patient später als 30 Minuten nach der Einnahme erbricht, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen werden.

- **Spezielle Patientengruppen**

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lagevrio bei Patienten im Alter von unter 18 Jahren sind noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung von Lagevrio erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung von Lagevrio notwendig. Siehe Abschnitt 5.3.

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung von Lagevrio notwendig. Siehe Abschnitt 5.3.

- **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Lagevrio 200 mg Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, die Kapseln im Ganzen zu schlucken und die Kapseln nicht zu öffnen, zu zerbrechen oder zu zerdrücken.

5.2 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 5.11).

Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 5.5).

5.3 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Molnupiravir bei Menschen mit Leberfunktionsstörung jeglichen Grades vor.

Wirksamkeit gegen Omikron-Variante des SARS-COV-2 Virus

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit von Lagevrio gegen die Omikron-Variante vor.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

5.4 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Interaktionsstudien mit Molnupiravir durchgeführt. Basierend auf den begrenzten vorliegenden *In-vitro*-Daten wurden bei einer Dosierung von 800 mg Molnupiravir alle 12 Stunden über 5 Tage keine substanziellen Risiken für klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen identifiziert.

5.5 Schwangerschaft und Stillzeit

• Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Lagevrio darf nicht bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Gebärfähige Frauen müssen während der Dauer der Behandlung und für 4 Tage nach der letzten Dosis von Lagevrio eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Da die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva unter Molnupiravir-Behandlung nicht untersucht wurde, sollten Barrieremethoden als zusätzliche Form der Empfängnisverhütung angewendet werden.

Vor Beginn der Behandlung muss bei gebärfähigen Frauen ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen und die Frau muss über die Risiken für das ungeborenen Kind aufgeklärt werden.

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für 3 Monate danach kein Kind zeugen, da ein mögliches mutagenes Risiko auf die Keimzellen nicht untersucht wurde und nicht ausgeschlossen werden kann.

• Schwangerschaft

Lagevrio darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Lagevrio bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Die orale Verabreichung von Molnupiravir an trächtige Ratten während des Zeitraums der Organogenese führte beim 7,5-Fachen der menschlichen NHC-Exposition bei der für den Menschen empfohlenen Dosis (RHD) zu embryofetaler Sterblichkeit und Teratogenität und beim $\geq 2,9$ -Fachen der menschlichen N-Hydroxy-Cytidin(NHC)-Exposition bei der RHD zu reduziertem Wachstum des Fötus. Die orale Verabreichung von Molnupiravir an trächtige Kaninchen während des Zeitraums der Organogenese führte beim 18-Fachen der menschlichen NHC-Exposition bei RHD zu reduziertem Körpergewicht der Föten. Der Sicherheitsabstand beim NOAEL zur menschlichen NHC Exposition beträgt das 0,8-Fach bzw. 6,5-Fache der RHD bei Ratten bzw. Kaninchen. Auch wenn maternale Toxizität sowohl bei Ratten als auch bei Kaninchen bei allen Dosierungen beobachtet wurde, bei denen Entwicklungstoxizität auftrat, kann ein substanzbezogener Effekt nicht ausgeschlossen werden.

- **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Lagevrio oder einer der Bestandteile von Lagevrio beim Menschen in die Muttermilch übergeht, Auswirkungen auf die Milchproduktion oder einen Einfluss auf den gestillten Säugling hat. Es wurden keine Laktationsstudien mit Molnupiravir bei Tieren durchgeführt.

Wegen der Möglichkeit von unerwünschten Wirkungen von Lagevrio auf den gestillten Säugling sollte das Stillen während der Dauer der Behandlung und für 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis von Lagevrio unterbrochen werden.

- **Fertilität**

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Molnupiravir auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei Ratten wurden keine Auswirkungen auf die weibliche oder männliche Fertilität beim 2- bzw. 6-Fachen der menschlichen NHC-Exposition bei der RHD festgestellt.

5.6 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

5.7 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zu Überdosierungen mit Lagevrio beim Menschen vor. Die Behandlung einer Überdosis mit Lagevrio sollte generelle supportive Maßnahmen, einschließlich die Überwachung des klinischen Zustandes des Patienten, umfassen. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Hämodialyse eine effektive Eliminierung von NHC bewirkt.

5.8 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

5.9 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

5.10 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

5.11 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Croscarmellose Natrium

Hyprolose
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose

Kapselhülle:
Hypromellose
Titandioxid
Eisen(III)-oxid

Drucktinte:
Kaliumhydroxid
Schellack
Titandioxid

6. WEITERE INFORMATIONEN

- Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit 800 mg alle 12 Stunden über 5 Tage und 14 Tage nach der letzten Dosis waren Diarrhö (3 %), Übelkeit (2 %), Schwindel (1 %) und Kopfschmerzen (1 %), alle von Grad 1 (mild) oder Grad 2 (moderat).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Diarrhö, Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Gelegentlich	Ausschlag, Urtikaria

Lagevrio hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es kann Schwindel auftreten, der sich auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken könnte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

- Zusammenfassung relevanter Pharmakologischer Eigenschaften**

Wirkmechanismus

Molnupiravir ist ein Prodrug, das im Körper zum Ribonukleosid-Analogon N-Hydroxy-Cytidin (NHC) metabolisiert wird. NHC verteilt sich in den Zellen und wird dort zum pharmakologisch

wirksamen Ribonukleosid-Triphosphat (NHC-TP) phosphoryliert. Der Einbau von NHC-TP in die virale RNA durch die virale RNA-Polymerase führt zu einer Ansammlung von Fehlern im viralen Genom und dadurch zu einer Replikationshemmung. Dieser Mechanismus wird als virale Fehlerkatastrophe (viral error catastrophe) bezeichnet.

Antivirale Aktivität

In Zellkulturversuchen war NHC gegen SARS-CoV-2 aktiv, wobei die Werte für die mittlere effektive Konzentration (EC_{50}) in den Zellkulturen der A-549 Zellen im Bereich zwischen 0,67 und 2,66 μ M und in den Zellkulturen der Vero E6 Zellen zwischen 0,32 und 2,03 μ M lagen. NHC zeigte eine ähnliche Aktivität gegen die SARS-CoV-2-Varianten B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) und B.1.617.2 (Delta) mit EC_{50} -Werten von 1,59, 1,77, 1,32 bzw. 1,68 μ M.

Resistenz

Studien, die Resistenzen gegenüber NHC bei SARS-CoV-2 in der Zellkultur und in klinischen Studien untersuchen, sind noch nicht abgeschlossen. *In-vitro*-Studien zur Selektion von Resistenzen mit anderen Coronaviren (Murines Hepatitis Virus and MERS-CoV) zeigten eine geringe Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Resistenzen gegenüber NHC. Nach 30 Passagen wurde in der Zellkultur eine 2-fache Abnahme der Empfindlichkeit beobachtet und es wurden keine Aminosäure-Substitutionen, die mit NHC-Resistenz assoziiert sind, identifiziert. NHC behielt *in vitro* die Aktivität gegen SARS-CoV-2 und rekombinante Maus-Hepatitis-Viren mit Polymerase-Substitutionen (z. B. F480L, V557L und E802D), die mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir assoziiert sind, was auf fehlende Kreuzresistenz hinweist.

• **Zusammenfassung relevanter klinischer Eigenschaften**

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinischen Daten basieren auf der Interim-Analyse der Daten von 775 randomisierten Studienteilnehmern der Phase-III-MOVE-OUT-Studie. MOVE-OUT war eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie bei nicht-hospitalisierten erwachsenen Patienten mit laborbestätigter COVID-19-Infektion mit einem erhöhten Risiko eines schweren COVID-19-Krankheitsverlaufs.

Geeignete Patienten waren nicht gegen SARS-CoV-2 geimpft und hatten einen Symptombeginn innerhalb von 5 Tagen vor Studieneinschluss. Bei Studieneinschluss erhielten die Patienten keinen zusätzlichen Sauerstoff und hatten mindestens einen der im Protokoll gelisteten Risikofaktoren, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (Alter von 60 Jahren oder älter, Diabetes, Adipositas [BMI > 30], chronische Nierenerkrankung, schwere Herzerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder aktive Krebserkrankung). Die Studienteilnehmer wurden 1:1 randomisiert und erhielten für 5 Tage alle 12 Stunden oral 800 mg Lagevrio oder Placebo.

Zum Studienbeginn betrug das mediane Alter 44 Jahre (Spanne: 18 bis 88 Jahre); 14 % der Patienten waren 60 Jahre alt oder älter und 3 % waren über 75 Jahre alt; 52 % der Studienteilnehmer waren männlichen Geschlechts; 52 % waren weißer Hautfarbe, 6 % schwarzer Hautfarbe oder Afro-Amerikaner, 2 % waren asiatischer Abstammung; 58 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung. Neunundvierzig Prozent der Studienteilnehmer erhielten Lagevrio oder Placebo innerhalb von 3 Tagen nach Auftreten der COVID-19-Symptome. Die häufigsten Risikofaktoren waren Übergewicht (77 %), 60 Jahre oder älter (14 %) und Diabetes (14 %). Insgesamt waren die demographischen und krankheitsbezogenen Merkmale zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsarmen gut ausgeglichen.

Inzwischen sind die klinischen Daten der gesamten 1.433 randomisierten Studienteilnehmern der Phase-III-MOVE-OUT-Studie bekannt.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse des primären Endpunkts (den Prozentsatz der Studienteilnehmer, die aus jeglichem Grund bis Tag 29 hospitalisiert wurden oder verstarben).

Tabelle 2: Ergebnisse der gesamten Studienpopulation zur Wirksamkeit bei nicht-hospitalisierten Erwachsenen mit COVID-19

	Lagevrio (N=709)	Placebo (N=699)	Risiko- Differenz*	p-Wert[†]
	n (%)	n (%)	(95% CI)	
Allgemeine Hospitalisierungen oder Todesfälle bis Tag 29[‡]	48 (6,8 %)	68 (9,7 %)	-3,0 (-5,9; -0,1)	0,0218
Hospitalisierung	48 (6,8 %)	67 (9,6 %)		
Tod	1 (0,1 %)	9 (1,3 %)		
Unbekannt [§]	0 (0 %)	1 (0,1 %)		
* Risiko-Differenz von Molnupiravir – Placebo basierend auf der Miettinen/Nurminen Methode und nach Zeit des COVID-19 Symptombeginns (≤ 3 Tage vs. > 3 [4 - 5] Tage) stratifiziert.				
[‡] Definiert als ≥ 24 Stunden Akutversorgung im Krankenhaus oder einer Einrichtung zur Akutversorgung (z. B. Notaufnahme).				
[§] Studienteilnehmer mit unbekanntem Status zu Tag 29 wurden in der Wirksamkeitsanalyse als Outcome mit allgemeiner Hospitalisierung oder Tod gewertet.				
Hinweis: Alle Studienteilnehmer, die bis Tag 29 verstarben, wurden vor ihrem Tod hospitalisiert.				

In der Subgruppe der Studienteilnehmer der Interimsanalyse, die zu Studienbeginn positiv auf SARS-CoV-2-Antikörper getestet wurden (etwa 18 %; was auf eine aktuelle oder frühere Infektion hinweist), zeigte sich in Bezug auf den primären Endpunkt kein Unterschied zwischen der Molnupiravir- und der Placebo-Gruppe.

7. BEDINGUNGEN FÜR DIE ÜBERWACHUNG DER SICHERHEIT

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 6.

Stand: 11.12.2021

Hinweise für den Anwender

Lagevrio 200 mg Hartkapseln
Wirkstoff: Molnupiravir

Dieses Arzneimittel ist noch nicht vollständig geprüft und noch nicht durch die Europäische Arzneimittel-Agentur oder die zuständige deutsche Bundesoberbehörde zugelassen. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt Nebenwirkungen.

Generelle Information und Grund der Anwendung

Lagevrio enthält den Wirkstoff Molnupiravir. Es ist ein antivirales Arzneimittel, das zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen eingesetzt wird, die keinen zusätzlichen Sauerstoff bekommen und die ein hohes Risiko haben, einen schweren Krankheitsverlauf zu entwickeln.

Der Wirkstoff in Lagevrio verringert die Fähigkeit des SARS-CoV-2-Virus (das Virus, das COVID-19 verursacht), sich im Körper zu vermehren, was dazu beitragen kann, dass die COVID-19 Erkrankung nicht schwer verläuft.

Gegenanzeigen

Nehmen Sie Lagevrio nicht ein,

- wenn Sie allergisch gegen dieses Arzneimittel oder einen sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind.
- wenn Sie eine gebärfähige Frau sind, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet.

Wichtige Informationen vor der Einnahme von Lagevrio

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen eine Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion vorliegt.
- Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.
- Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.
- Wenn Sie eine gebärfähige Frau sind, müssen Sie vor der Einleitung der Therapie einen Schwangerschaftstest durchführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind.
- Lagevrio kann Schwindelgefühl hervorrufen, das Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann.

Gelöscht: Gebrauchsinformation: Information

Gelöscht: für Patienten

Gelöscht: 4

Gelöscht: Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.¶

Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen. ¶
Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.¶

Gelöscht: Was in dieser Packungsbeilage steht¶

Formatiert

Gelöscht: , eingesetzt wird

Gelöscht: ¶

Formatiert: Einzug: Links: 0.39"

Gelöscht: Was sollten Sie vor der Einnahme

Formatiert

Gelöscht: von Lagevrio beachten?

Gelöscht: Lagevrio darf nicht eingenommen werden

Gelöscht: der in Abschnitt 6. genannten

Gelöscht: im gebärfähigen Alter

Gelöscht: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen¶

Formatiert

Formatiert: Schriftart: Fett

Gelöscht: sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder

Formatiert: Schriftart: Fett

Formatiert: Schriftart: Fett

Gelöscht: einnehmen.

Formatiert: Schriftart: Fett

Formatiert: Einzug: Links: 0"

Gelöscht: W

Formatiert

Gelöscht: <#>¶

Formatiert

Formatiert: Schriftart: Nicht Fett

Gelöscht: <#> unter 18 Jahren

Formatiert

Gelöscht: <#>Die Anwendung von Lagevrio bei

Formatiert

Formatiert: Schriftart: Fett

Formatiert

Formatiert

Formatiert

Formatiert

Schwangerschaft und Stillzeit

Formatiert: Zentriert

Lagevrio darf nicht in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, angewendet werden.

Formatiert: Unterstrichen

Tierstudien mit Molnupiravir haben schädliche Effekte auf das ungeborene Tier gezeigt. Lagevrio wurde in der Schwangerschaft nicht untersucht und es ist nicht bekannt, ob Lagevrio Ihrem Baby schadet, wenn Sie schwanger sind.

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, während Sie Lagevrio einnehmen und 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Methode zur Empfängnisverhütung. Zudem wird Ihr Arzt Sie vor Behandlungsbeginn mit Lagevrio über das Risiko für das ungeborene Baby aufklären und Sie bitten, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind. Männer sollten während der Behandlung und für 3 Monate danach kein Kind zeugen.

Wenn Sie stillen oder planen, zu stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen. **Sie sollten das Stillen während der Dauer der Behandlung und 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis von Lagevrio unterbrechen.** Das liegt daran, dass nicht bekannt ist, ob Lagevrio in die Muttermilch übergeht und an das Baby weitergegeben wird.

Dosierung und Einnahme

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie sollten mit der Einnahme von Lagevrio innerhalb von 5 Tagen nach dem Einsetzen von COVID-19-Symptomen beginnen.

Empfohlene Dosis und Art der Einnahme

Gelöscht: Wieviel Sie einnehmen müssen

- **Nehmen Sie vier 200 mg Kapseln Lagevrio** (insgesamt 800 mg), **alle 12 Stunden über 5 Tage ein.**
- Schlucken Sie die Kapsel als Ganzes (die Kapseln nicht öffnen, zerbrechen oder zerdrücken).
- Dieses Arzneimittel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Einnahme größerer Menge von Lagevrio, als Sie sollten

Gelöscht: Wenn Sie eine

Wenn Sie eine größere Menge von Lagevrio eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.

Gelöscht: eingenommen haben,

Maßnahmen, wenn Sie die Einnahme von Lagevrio vergessen oder ausgelassen haben

Gelöscht: Wenn

- Es ist wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels vergessen oder auslassen
- Wenn Sie innerhalb von **10** Stunden nach der üblichen Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese sobald wie möglich ein. Nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit.
- Wenn Sie später als **10** Stunden nach der üblichen Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie nicht die verpasste Dosis. Nehmen Sie stattdessen die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, um eine verpasste Dosis auszugleichen.
- Wenn Sie nicht sicher sind, was Sie tun sollen, rufen Sie Ihren Arzt oder Apotheker an.

Erbrechen bei der Einnahme dieses Arzneimittels

Wenn Sie innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Lagevrio erbrechen, nehmen Sie die gesamte Dosis noch einmal ein.

Wenn Sie später als 30 Minuten nach der Einnahme von Lagevrio erbrechen, nehmen Sie keine weitere Dosis ein.

Brechen Sie die Einnahme von Lagevrio nicht ab

Brechen Sie die Einnahme von Lagevrio nicht ab, ohne zuvor mit Ihrem Arzt zu sprechen. Durch die zuverlässige Einnahme aller Dosen verringert sich die Wahrscheinlichkeit, dass Sie schwer an COVID-19 erkranken.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen

- Durchfall
- Übelkeit
- Schwindelgefühl
- Kopfschmerzen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen

- Erbrechen
- Ausschlag
- Quaddeln

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Feldfunktion geändert

Aufbewahrung

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

Inhalt der Packung und weitere Informationen

Bestandteile

Der Wirkstoff ist Molnupiravir. Jede Hartkapsel enthält 200 mg Molnupiravir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Kapselinhalt: Croscarmellose Natrium (E 468), Hyprolöse (E 463), Magnesiumstearat (E 470b), mikrokristalline Cellulose (E 460).

Kapselhülle: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

Druckfarbe: Kaliumhydroxid, Schellack, Titandioxid (E 171).

Aussehen und Inhalt der Packung

Die Lagevrio 200 mg Hartkapsel ist eine schwedisch orange, undurchsichtige Hartkapsel der Größe 0 (etwa 21,7 mm x 7,6 mm), auf der mit weißer Tinte das MSD Firmenlogo auf der Kappe und „82“ auf dem Korpus aufgedruckt sind.

Lagevrio 200 mg Hartkapseln sind in High-Density-Polyethylen(HDPE)-Flaschen mit Polypropylen-Verschluss mit 40 Kapseln erhältlich.

Lagevrio enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis zu 4 Kapseln, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

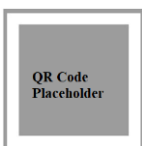
Hersteller

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

Diese Hinweise für den Anwender wurde zuletzt überarbeitet im Dezember 2021.

Dieses Arzneimittel wird unter „Besonderen Bedingungen“ in Verkehr gebracht. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Weitere Informationsquellen



www.molnupiravir.com/uk

Formatiert: Schriftart: Nicht Fett

Formatiert: Ebene 1, Rechts: -0", Nicht vom nächsten Absatz trennen

Gelöscht: Packungsbeilage

Gelöscht: Nov



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 13.12.2021

GESCHZ 33.02-2021-61920

Patienteninformation Lagevrio® (Molnupiravir)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 11 BMG vom 09.12.21

Anlagen: - 3 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrem Erlass vom 09.12.2021 bitten Sie um Erstellung einer Patienteninformation zu Lagevrio®, die nicht dem formalen Aufbau einer Patienteninformation entspricht.

Anbei senden wir Ihnen eine Patienteninformation zu Lagevrio®, welche wie im Erlass vom 09.12.2021 gefordert, hinsichtlich des formalen Aufbaus einer üblichen Patienteninformation (Gebrauchsinformation) modifiziert wurde. Das BfArM hat dieses Dokument „Hinweise für den Anwender“ genannt. Zur Ihrer Information fügen wir ebenfalls ein Worddokument im Änderungsmodus bei, welches die Unterschiede zwischen dem am 24.11.2021 als Anlage zu dem Bericht „Prüfung und Bewertung des BfArM des Arzneimittels Lagevrio nach § 3 Abs. 2, Abs. 3 MedBVS“ übersandten Dokument „Anlage_4_-_deutschsprachige_Informationen_für_Patienten_(Original)“ und der mit diesem Bericht übersandten „Hinweise für den Anwender“ zeigt.

Wir weisen jedoch explizit darauf hin, dass beim Abweichen des formalen Aufbaus einer Gebrauchsinformation, welches üblicherweise den Vorgaben des QRD Templates entsprechen muss, auch von dem für den Patienten vertrauten Format abgewichen wird. Dies kann sowohl zu Einschränkungen der Lesbarkeit als auch des Erfassens sowie Verstehens der Informationen führen.

Des Weiteren bedanken wir uns für die Zusendung der „Therapiehinweise“ zu dem Arzneimittel Lagevrio® von der AWMF. Das BfArM weist vorsorglich darauf hin, dass die Stellungnahme der AWMF nicht die Informationen einer Fachinformation ersetzen kann, da wichtige Informationen, wie Empfehlungen zu Dosierung, speziellen Patientengruppen, Gegenanzeigen, Vorgaben für Schwangerschaft und Stillzeit sowie spezifische Informationen zu möglichen Nebenwirkungen fehlen, beziehungsweise - sofern vorhanden - nur schwer zu identifizieren sind.

Aus Sicht des BfArM wird daher dringend empfohlen, den verschreibenden Ärzten/abgebenden Apothekern entsprechende Informationen im Format der für sie vertrauten Fachinformation bzw. einer aktualisierten Version des am 24.11.2021 übersendeten deutschsprachigen „Conditions for Supply“-Dokuments zusätzlich zur Verfügung zu stellen. Bei dem „Conditions for Supply“-Dokument handelt es sich um die deutsche Übersetzung eines im Rahmen des Artikel 5 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 Verfahrens verabschiedeten Dokument mit „Bedingungen für die Versorgung“. Dieses Dokument entspricht einer reduzierten Version einer Fachinformation. Das BfArM hat das „Conditions for Supply“-Dokument um die im Bericht „Prüfung und Bewertung des Arzneimittels Lagevrio“ vom 24.11.2021 benannten Punkte ergänzt.

Ein entsprechendes Dokument, aktualisiert mit neuen Erkenntnissen seit dem 24.11.2021, fügen wir ebenfalls bei. Die Aktualisierungen beinhalten

- die neuen Erkenntnisse zur Wirksamkeit von Lagevrio auf Basis der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation vom 26.11.2021
- den Hinweis, dass keine Daten zur Wirksamkeit von Lagevrio gegen die Omikron-Variante des SARS-CoV-2 Virus vorliegen und
- dass bei einer vergessenen Dosis eine weitere Dosis eingenommen werden kann, wenn der Einnahmezeitpunkt weniger als zehn Stunden zurückliegt. Zuvor war diese Zeit mit sechs Stunden angegeben worden.

Sofern seitens MSD kein QR-Code zur Verfügung gestellt wird, müsste in dem „Hinweise für den Anwender-Dokument“ der Abschnitt unter „weitere Informationsquellen“ entfernt werden.

Hinsichtlich der Bereitstellung eines QR-Codes der Firma MSD bitten wir um Rückmeldung.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <11@bmg.bund.de>
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
CC: <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 25.11.2022 11:44:15
Betreff: Bericht: "Paxlovid – Ergebnisse zu Long/Post-COVID"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 25.11.2022

GESCHZ 3.01-2022-55908

Paxlovid – Ergebnisse zu Long/Post-COVID

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 117-42002-05/006 vom 16.11.22

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Sehr geehrte Damen und Herren,

Die kürzlich von Xie et al. publizierten Daten (*Xie et al. 2022¹*, Vorabpublikation) deuten an, dass eine Behandlung von COVID-19 mit Paxlovid (Nirmatrelvir + Ritonavir) während der akuten Krankheitsphase das Risiko für Long- / Post-COVID verringert. Sie bitten mit ihrem Erlass vom 16.11.22 um Einschätzung dieser und ggf. weiterer vorliegender Daten hinsichtlich der in der Zulassung von Paxlovid genannten Patientengruppe (Risikopatienten), d.h. Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln².

In der Beobachtungsstudie von Xie et al.¹ wurde untersucht, ob die Behandlung mit Paxlovid in der akuten Phase von COVID-19 mit einem geringeren Risiko für post-akute Folgeerkrankungen (PASC, post-akute Sequelae) verbunden ist. Zu diesem Zweck wurden die Gesundheitsdatenbanken des US Department of Veterans Affairs verwendet, um Nutzer des Gesundheitssystems zu identifizieren, die zwischen dem 01.03.22 und dem 30.06.22 einen

¹ Xie et al. 2022. Nirmatrelvir and the Risk of Post-Acute Sequelae of COVID-19. Pre-print.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.11.03.22281783v1>

² Fachinformation Paxlovid, Stand: 03.11.2022.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid#product-information-section>

positiven SARS-CoV-2-Test hatten, am Tag des positiven Tests nicht ins Krankenhaus eingeliefert wurden, mindestens einen Risikofaktor für das Fortschreiten einer schweren COVID-19-Erkrankung aufwiesen und die ersten 30 Tage nach der SARS-CoV-2-Diagnose überlebten. Es wurden diejenigen Patienten in die Studie eingeschlossen, die innerhalb von 5 Tagen nach dem positiven SARS-CoV-2-Test mit Paxlovid behandelt wurden (n=9217) und diejenigen, die während der akuten Phase der SARS-CoV-2-Infektion weder eine antivirale Behandlung noch eine Antikörperbehandlung erhielten (Kontrollgruppe, n= 47.123). Zu den Risikofaktoren für einen schweren Verlauf zählten Alter >60 Jahre, BMI >25, Rauchen, Krebserkrankungen, Nierenerkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, Diabetes, Immundysfunktion und Bluthochdruck. Eine Gewichtung nach Baseline-Faktoren, Covariaten und der Wahrscheinlichkeit, mit Paxlovid behandelt zu werden, wurde vorgenommen um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu verbessern.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die Behandlung mit Paxlovid mit einem geringeren Risiko für PASC verbunden [hazard ratio (HR) 0,74, 95% Konfidenzintervall (KI) (0,69, 0,81), absolute Risikoreduktion (ARR) 2,32, 95% KI (1,73, 2,91)], einschließlich eines geringeren Risikos für 10 von 12 post-akuten Folgeerkrankungen im kardiovaskulären Herz-Kreislauf-System (Herzrhythmusstörungen und ischämische Herzkrankheiten), Gerinnungs- und hämatologische Störungen (tiefe Venenthrombosen und Lungenembolie), Fatigue, Lebererkrankungen, akute Nierenerkrankungen, Muskelschmerzen, neurokognitive Störungen und Kurzatmigkeit.

Paxlovid war auch mit einem geringeren Risiko für einen post-akuten Tod verbunden [HR 0,52, 95% KI (0,35, 0,77), ARR 0,28, 95% KI (0,14, 0,41)] und postakuten Krankenhausaufenthalten [HR 0,70, 95% KI (0,61, 0,80), ARR 1,09, 95% KI (0,72, 1,46)]. Paxlovid war mit einem verringerten PASC-Risiko bei ungeimpften, geimpften und geboosterten Personen sowie bei Personen mit SARS-CoV-2-Primärinfektion und Reinfektion verbunden.

Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass bei Personen mit SARS-CoV-2-Infektion, die mindestens einen Risikofaktor für das Fortschreiten einer schweren COVID-19-Erkrankung aufwiesen, eine Behandlung mit Paxlovid innerhalb von 5 Tagen nach einem positiven SARS-CoV-2-Tests mit einem verringerten PASC-Risiko verbunden war, unabhängig vom Impfstatus und der Vorgeschichte der vorherigen Infektion. Zwischen den untersuchten Altersgruppen (<60 Jahre, 60 bis ≤70 Jahre, >70 Jahre) wurden in Subgruppenanalysen keine signifikanten Unterschiede beobachtet (Xie et al. 2022¹, Supplementary Table 4).

Positiv heben sich die Studiengröße und Gewichtung nach Baseline-Faktoren und Covariaten zwischen den Vergleichsgruppen ab. Bei der Gewichtung der Risikofaktoren wurde außerdem erfasst, ob Patienten ungeimpft, 1x geimpft, 2x geimpft, oder geboostert waren, oder ob entweder eine Primär- oder Re-Infektion vorgelegen hat. Angaben zum Impfstoff fehlen jedoch. Zusätzlich wurden in Subgruppenanalysen nach Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren (≤ 2 Risikofaktoren, 3-4 Risikofaktoren, ≥ 5 Risikofaktoren) keine signifikanten Unterschiede zwischen der Paxlovid- und der Kontroll-Gruppe hinsichtlich des Hazard Ratios für PASC beobachtet (Xie et al. 2022¹, Supplementary Table 4). Zur Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen oder zur Schwere und Art der vorliegenden Risikofaktoren und deren Verteilung zwischen den Gruppen – insbesondere bei den Vorerkrankungen – finden sich jedoch keine genaueren Angaben. So sind als ein möglicher Risikofaktor z. B. „chronische Lungenerkrankungen“ angegeben, jedoch fehlen Informationen zur Art der Lungenerkrankung. Unterschiedliche chronische Lungenerkrankungen unterscheiden sich jedoch in ihrer Relevanz für schwere Verläufe. Daher kann nicht beurteilt werden, ob selbst bei gleicher Anzahl von vorliegenden Risikofaktoren die Schwere und/oder Relevanz dieser Risikofaktoren vergleichbar war. Insgesamt ist nicht einschätzbar, ob grundlegende Unterschiede zwischen der Paxlovid- und der Kontrollgruppe bestanden, die dazu führten, dass Patienten Paxlovid erhielten oder nicht erhielten, was möglicherweise zu einer limitierten Vergleichbarkeit und Überschätzung der Effekte in dieser Studie geführt haben könnte.

Zusätzlich wird darauf hingewiesen, dass die selektierten Patienteninformationen hauptsächlich von weißen, männlichen Patienten stammten. Dieses Vorgehen bei der Selektion der Patientenpopulation ist nicht ganz nachvollziehbar, da es sich um eine retrospektive Selektion von Patientenakten handelt, sodass anzunehmen ist, dass auch Daten von Patienten anderen Geschlechts und/oder Ethnie zur Verfügung standen. Dies beeinträchtigt möglicherweise die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Durchschnittsbevölkerung.

Es handelt sich außerdem um eine Beobachtungsstudie, die grundsätzlich zwar Hinweise liefern, jedoch keine kausalen Zusammenhänge beweisen kann und anfällig für systematische Verzerrungen ist, welche zu einer Über- oder Unterschätzung von Effekten führen können. Hinzu kommt, dass es sich bei dieser Studie um eine Vorabpublikation handelt, die noch kein Peer-Review Verfahren (d.h. eine Prüfung zur Qualitätssicherung einer wissenschaftlichen Publikation durch unabhängige Gutachter aus dem gleichen Fachgebiet) durchlaufen hat.

Die Studie von Xie et al.¹ ist die erste Studie, die den Einfluss von Paxlovid auf die Entwicklung von Long- / Post-COVID untersucht. Fallberichte zum Effekt von Paxlovid auf

die Symptome von Long-COVID (*Peluso et al. 2022³*) deuten vereinzelt darauf hin, dass Paxlovid mit einer Verbesserung von post-akuten Sequelae verbunden sein könnte. Es handelt sich dabei jedoch um anekdotische Einzelfallberichte, bei denen Paxlovid nicht in allen Fällen entsprechend der Fachinformation eingesetzt wurde.

Nach einer aktuellen Publikation zu Risikofaktoren für Long-COVID (*Subraminian et al. 2022⁴*) in Nature Medicine legen frühere Studien nahe, dass ein höheres Risiko für die Entwicklung von Long-COVID mit der Schwere der COVID-Erkrankung verbunden ist. Da die Schwere der Erkrankung durch eine Behandlung mit Paxlovid reduziert werden kann, erscheint prinzipiell plausibel, dass folglich auch das Risiko für Long- / Post-COVID gesenkt werden könnte.

Insgesamt liefert die Studie von Xie et al.¹ an Risikopatienten Hinweise darauf, dass eine Behandlung mit Paxlovid das Risiko an Long-COVID zu erkranken senken könnte. Es sind jedoch systematische, prospektive, randomisierte klinische Studien erforderlich, um die Wirksamkeit von Paxlovid und/oder anderer Antiviralia in der Prävention von Long- / Post-COVID nachzuweisen. Diese Studien sind eine Grundvoraussetzung für eine Zulassung von Paxlovid für die Prävention von Long- / Post-COVID, so dass auf Basis der bisher vorliegenden Daten aus Sicht des BfArMs keine Zulassung und auch kein Zulassungsantrag von Paxlovid in dieser Indikation zu erwarten ist. Sollten entsprechende Studienprotokolle vorgelegt werden, werden diese prioritär bearbeitet werden.



Prof. Dr. Karl Broich

³ Peluso et al. 2022. Effect of Oral Nirmatrelvir on Long COVID Symptoms: 4 Cases and Rationale for Systematic Studies. Pathogens and Immunity; 7(1):95-103.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9254867/>

⁴ Subraminian et al. 2022. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. Nat Med. 28:1706–1714. <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01909-w>



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 25.11.2022

GESCHZ 3.01-2022-55908

Paxlovid – Ergebnisse zu Long/Post-COVID

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 117-42002-05/006 vom 16.11.22

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Sehr geehrte Damen und Herren,

Die kürzlich von Xie et al. publizierten Daten (Xie et al. 2022¹, Vorabpublikation) deuten an, dass eine Behandlung von COVID-19 mit Paxlovid (Nirmatrelvir + Ritonavir) während der akuten Krankheitsphase das Risiko für Long- / Post-COVID verringert. Sie bitten mit ihrem Erlass vom 16.11.22 um Einschätzung dieser und ggf. weiterer vorliegender Daten hinsichtlich der in der Zulassung von Paxlovid genannten Patientengruppe (Risikopatienten), d.h. Erwachsene, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln².

In der Beobachtungsstudie von Xie et al.¹ wurde untersucht, ob die Behandlung mit Paxlovid in der akuten Phase von COVID-19 mit einem geringeren Risiko für post-akute Folgeerkrankungen (PASC, post-akute Sequelae) verbunden ist. Zu diesem Zweck wurden die Gesundheitsdatenbanken des US Department of Veterans Affairs verwendet, um Nutzer des Gesundheitssystems zu identifizieren, die zwischen dem 01.03.22 und dem 30.06.22 einen positiven SARS-CoV-2-Test hatten, am Tag des positiven Tests nicht ins Krankenhaus

¹ Xie et al. 2022. Nirmatrelvir and the Risk of Post-Acute Sequelae of COVID-19. Pre-print.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.11.03.22281783v1>

² Fachinformation Paxlovid, Stand: 03.11.2022.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid#product-information-section>

eingeliefert wurden, mindestens einen Risikofaktor für das Fortschreiten einer schweren COVID-19-Erkrankung aufwiesen und die ersten 30 Tage nach der SARS-CoV-2-Diagnose überlebten. Es wurden diejenigen Patienten in die Studie eingeschlossen, die innerhalb von 5 Tagen nach dem positiven SARS-CoV-2-Test mit Paxlovid behandelt wurden (n=9217) und diejenigen, die während der akuten Phase der SARS-CoV-2-Infektion weder eine antivirale Behandlung noch eine Antikörperbehandlung erhielten (Kontrollgruppe, n= 47.123). Zu den Risikofaktoren für einen schweren Verlauf zählten Alter >60 Jahre, BMI >25, Rauchen, Krebserkrankungen, Nierenerkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, Diabetes, Immundysfunktion und Bluthochdruck. Eine Gewichtung nach Baseline-Faktoren, Covariaten und der Wahrscheinlichkeit, mit Paxlovid behandelt zu werden, wurde vorgenommen um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu verbessern.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die Behandlung mit Paxlovid mit einem geringeren Risiko für PASC verbunden [hazard ratio (HR) 0,74, 95% Konfidenzintervall (KI) (0,69, 0,81), absolute Risikoreduktion (ARR) 2,32, 95% KI (1,73, 2,91)], einschließlich eines geringeren Risikos für 10 von 12 post-akuten Folgeerkrankungen im kardiovaskulären Herz-Kreislauf-System (Herzrhythmusstörungen und ischämische Herzkrankheiten), Gerinnungs- und hämatologische Störungen (tiefe Venenthrombosen und Lungenembolie), Fatigue, Lebererkrankungen, akute Nierenerkrankungen, Muskelschmerzen, neurokognitive Störungen und Kurzatmigkeit.

Paxlovid war auch mit einem geringeren Risiko für einen post-akuten Tod verbunden [HR 0,52, 95% KI (0,35, 0,77), ARR 0,28, 95% KI (0,14, 0,41)] und postakuten Krankenhausaufenthalten [HR 0,70, 95% KI (0,61, 0,80), ARR 1,09, 95% KI (0,72, 1,46)]. Paxlovid war mit einem verringerten PASC-Risiko bei ungeimpften, geimpften und geboosterten Personen sowie bei Personen mit SARS-CoV-2-Primärinfektion und Reinfektion verbunden.

Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass bei Personen mit SARS-CoV-2-Infektion, die mindestens einen Risikofaktor für das Fortschreiten einer schweren COVID-19-Erkrankung aufwiesen, eine Behandlung mit Paxlovid innerhalb von 5 Tagen nach einem positiven SARS-CoV-2-Tests mit einem verringerten PASC-Risiko verbunden war, unabhängig vom Impfstatus und der Vorgeschichte der vorherigen Infektion. Zwischen den untersuchten Altersgruppen (<60 Jahre, 60 bis ≤70 Jahre, >70 Jahre) wurden in Subgruppenanalysen keine signifikanten Unterschiede beobachtet (Xie et al. 2022¹, Supplementary Table 4).

Positiv heben sich die Studiengröße und Gewichtung nach Baseline-Faktoren und Covariaten zwischen den Vergleichsgruppen ab. Bei der Gewichtung der Risikofaktoren wurde außerdem

erfasst, ob Patienten ungeimpft, 1x geimpft, 2x geimpft, oder geboostert waren, oder ob entweder eine Primär- oder Re-Infektion vorgelegen hat. Angaben zum Impfstoff fehlen jedoch. Zusätzlich wurden in Subgruppenanalysen nach Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren (≤ 2 Risikofaktoren, 3-4 Risikofaktoren, ≥ 5 Risikofaktoren) keine signifikanten Unterschiede zwischen der Paxlovid- und der Kontroll-Gruppe hinsichtlich des Hazard Ratios für PASC beobachtet (Xie et al. 2022¹, Supplementary Table 4). Zur Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen oder zur Schwere und Art der vorliegenden Risikofaktoren und deren Verteilung zwischen den Gruppen – insbesondere bei den Vorerkrankungen – finden sich jedoch keine genaueren Angaben. So sind als ein möglicher Risikofaktor z. B. „chronische Lungenerkrankungen“ angegeben, jedoch fehlen Informationen zur Art der Lungenerkrankung. Unterschiedliche chronische Lungenerkrankungen unterscheiden sich jedoch in ihrer Relevanz für schwere Verläufe. Daher kann nicht beurteilt werden, ob selbst bei gleicher Anzahl von vorliegenden Risikofaktoren die Schwere und/oder Relevanz dieser Risikofaktoren vergleichbar war. Insgesamt ist nicht einschätzbar, ob grundlegende Unterschiede zwischen der Paxlovid- und der Kontrollgruppe bestanden, die dazu führten, dass Patienten Paxlovid erhielten oder nicht erhielten, was möglicherweise zu einer limitierten Vergleichbarkeit und Überschätzung der Effekte in dieser Studie geführt haben könnte.

Zusätzlich wird darauf hingewiesen, dass die selektierten Patienteninformationen hauptsächlich von weißen, männlichen Patienten stammten. Dieses Vorgehen bei der Selektion der Patientenpopulation ist nicht ganz nachvollziehbar, da es sich um eine retrospektive Selektion von Patientenakten handelt, sodass anzunehmen ist, dass auch Daten von Patienten anderen Geschlechts und/oder Ethnie zur Verfügung standen. Dies beeinträchtigt möglicherweise die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Durchschnittsbevölkerung.

Es handelt sich außerdem um eine Beobachtungsstudie, die grundsätzlich zwar Hinweise liefern, jedoch keine kausalen Zusammenhänge beweisen kann und anfällig für systematische Verzerrungen ist, welche zu einer Über- oder Unterschätzung von Effekten führen können. Hinzu kommt, dass es sich bei dieser Studie um eine Vorabpublikation handelt, die noch kein Peer-Review Verfahren (d.h. eine Prüfung zur Qualitätssicherung einer wissenschaftlichen Publikation durch unabhängige Gutachter aus dem gleichen Fachgebiet) durchlaufen hat.

Die Studie von Xie et al.¹ ist die erste Studie, die den Einfluss von Paxlovid auf die Entwicklung von Long- / Post-COVID untersucht. Fallberichte zum Effekt von Paxlovid auf

die Symptome von Long-COVID (*Peluso et al. 2022*³) deuten vereinzelt darauf hin, dass Paxlovid mit einer Verbesserung von post-akuten Sequelae verbunden sein könnte. Es handelt sich dabei jedoch um anekdotische Einzelfallberichte, bei denen Paxlovid nicht in allen Fällen entsprechend der Fachinformation eingesetzt wurde.

Nach einer aktuellen Publikation zu Risikofaktoren für Long-COVID (*Subraminian et al. 2022*⁴) in Nature Medicine legen frühere Studien nahe, dass ein höheres Risiko für die Entwicklung von Long-COVID mit der Schwere der COVID-Erkrankung verbunden ist. Da die Schwere der Erkrankung durch eine Behandlung mit Paxlovid reduziert werden kann, erscheint prinzipiell plausibel, dass folglich auch das Risiko für Long- / Post-COVID gesenkt werden könnte.

Insgesamt liefert die Studie von Xie et al.¹ an Risikopatienten Hinweise darauf, dass eine Behandlung mit Paxlovid das Risiko an Long-COVID zu erkranken senken könnte. Es sind jedoch systematische, prospektive, randomisierte klinische Studien erforderlich, um die Wirksamkeit von Paxlovid und/oder anderer Antiviralia in der Prävention von Long- / Post-COVID nachzuweisen. Diese Studien sind eine Grundvoraussetzung für eine Zulassung von Paxlovid für die Prävention von Long- / Post-COVID, so dass auf Basis der bisher vorliegenden Daten aus Sicht des BfArMs keine Zulassung und auch kein Zulassungsantrag von Paxlovid in dieser Indikation zu erwarten ist. Sollten entsprechende Studienprotokolle vorgelegt werden, werden diese prioritär bearbeitet werden.

Prof. Dr. Karl Broich

³ Peluso et al. 2022. Effect of Oral Nirmatrelvir on Long COVID Symptoms: 4 Cases and Rationale for Systematic Studies. Pathogens and Immunity; 7(1):95-103.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9254867/>

⁴ Subraminian et al. 2022. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. Nat Med. 28:1706–1714. <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01909-w>

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <11@bmg.bund.de>
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
CC: <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED] 10 BfArM <10@bfarm.de>
Gesendet am: 06.05.2022 15:00:06
Betreff: Bericht: "Paxlovid Negativ-Studien-Ergebnis"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 06.05.2022

GESCHZ 3.01-2022-23972

Paxlovid Negativ-Studien-Ergebnis

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 - 42002 - 05/004 vom 03.05.22

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrem Erlass vom 03.Mai 2022 bitten Sie um eine kurze Bewertung der veröffentlichten Ergebnisse der EPIC-PEP-Studie. Einschränkend ist anzumerken, dass die dieser Bewertung zugrundeliegenden Daten limitiert sind, da dem BfArM lediglich die Pressemitteilung von Pfizer vorliegt.

Die EPIC-PEP-Studie ist eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte klinischen Studie der Phase 2/3 zum Arzneimittel Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir) zur Postexpositionsprophylaxe einer SARS-CoV-2 Erkrankung bei asymptomatischen, erwachsenen Probanden. Die teilnehmenden Erwachsenen mussten zu Studienbeginn einen negativen SARS-CoV-2-Test aufweisen und innerhalb der letzten 96 Stunden in Kontakt mit einer Person gekommen sein, die symptomatisch war und kürzlich positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurde. Von der Studie ausgeschlossen waren geimpfte Personen und Personen mit einer nachgewiesenen SARS-CoV-2 Infektion in den sechs Monaten vor Studienbeginn. Jeder Proband wurde nach dem Zufallsprinzip (1:1:1) zweimal täglich oral mit einer der folgenden Substanzen behandelt: (i) PAXLOVID für fünf Tage, gefolgt von Placebo für fünf Tage, (ii) PAXLOVID für zehn Tage oder (iii) Placebo für zehn Tage. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Teilnehmer, die bei Studienbeginn ein negatives Ergebnis der Reverse-Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) aufwiesen und die innerhalb von 14 Tagen eine symptomatische, durch RT-PCR oder Antigen-Schnelltest bestätigte SARS-CoV-2-Erkrankung entwickelten.

In der Top-Line Analyse der EPIC-PEP Studie wurden Daten von 2.957 Erwachsenen ausgewertet. Die Rekrutierung begann im September 2021 als die Delta-Variante vorherrschend war und wurde während des Höhepunkts der COVID-19 Omikron-Welle abgeschlossen. Basierend auf den Top-Line Daten, wurde der primäre Endpunkt, die Verringerung des Risikos einer bestätigten und symptomatischen SARS-COV-2-Infektion bei Erwachsenen, die dem Virus durch einen Haushaltskontakt ausgesetzt waren, nicht erreicht. Es wurde zwar im Vergleich zu Placebo eine Risikoreduzierung von 32 % bzw. 37 % bei Erwachsenen beobachtet, die PAXLOVID für fünf bzw. zehn Tage lang zur Infektionsvorbeugung erhielten, jedoch waren diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant.

Die verfügbaren Sicherheitsdaten für PAXLOVID waren nach Aussage von Pfizer im Allgemeinen konsistent mit denen aus der EPIC-HR-, EPIC-SR- und EPIC-PEP-Studien sowie in den Berichten über die Sicherheit nach der Markteinführung. In der EPIC-PEP-Studie blieb dieses Sicherheitsprofil im Allgemeinen konsistent, wenn PAXLOVID entweder fünf oder zehn Tage lang angewendet wurde. Da keine validen Daten zur Sicherheit im Pressestatement von Pfizer präsentiert wurden, kann von Seiten des BfArMs zurzeit keine Bewertung des Sicherheitsprofils vorgenommen werden.

Die Analysen aller sekundären Endpunkte und Untergruppen stehen noch aus, und werden laut Pfizer in die Veröffentlichung oder Präsentation der endgültigen Studienergebnisse einfließen.

Die Bewertung der Top-Line Daten der EPIC-PEP-Studie durch die EMA stehen noch aus. Dem BfArM ist nicht bekannt, wann und ob eine Bewertung der Studiendaten seitens der EMA erfolgt. Es ist jedoch anzunehmen, dass es basierend auf den Top-Line Daten der EPIC-PEP Studie vorerst keine Indikationserweiterung von Paxlovid zur Präexpositionsprophylaxe geben werden wird. Es wird erwartet, dass die vollständigen Studiendaten in den kommenden Monaten veröffentlicht werden.

Paxlovid ist zurzeit in der EU für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln zugelassen. Nach Einschätzung des BfArM haben die Top-Line-Studiendaten der EPIC-PEP Studie keinen Einfluss auf die bereits in der EU zugelassenen Indikationen.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 06.05.2022

GESCHZ 3.01-2022-23972

Paxlovid Negativ-Studien-Ergebnis

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 - 42002 - 05/004 vom 03.05.22

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrem Erlass vom 03.Mai 2022 bitten Sie um eine kurze Bewertung der veröffentlichten Ergebnisse der EPIC-PEP-Studie. Einschränkend ist anzumerken, dass die dieser Bewertung zugrundeliegenden Daten limitiert sind, da dem BfArM lediglich die Pressemitteilung von Pfizer vorliegt.

Die EPIC-PEP-Studie ist eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte klinische Studie der Phase 2/3 zum Arzneimittel Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir) zur Postexpositionsprophylaxe einer SARS-CoV-2 Erkrankung bei asymptomatischen, erwachsenen Probanden. Die teilnehmenden Erwachsenen mussten zu Studienbeginn einen negativen SARS-CoV-2-Test aufweisen und innerhalb der letzten 96 Stunden in Kontakt mit einer Person gekommen sein, die symptomatisch war und kürzlich positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurde. Von der Studie ausgeschlossen waren geimpfte Personen und Personen mit einer nachgewiesenen SARS-CoV-2 Infektion in den sechs Monaten vor Studienbeginn. Jeder Proband wurde nach dem Zufallsprinzip (1:1:1) zweimal täglich oral mit einer der folgenden Substanzen behandelt: (i) PAXLOVID für fünf Tage, gefolgt von Placebo für fünf Tage, (ii) PAXLOVID für zehn Tage oder (iii) Placebo für zehn Tage. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Teilnehmer, die bei Studienbeginn ein negatives Ergebnis der Reverse-Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) aufwiesen und die innerhalb von 14 Tagen eine symptomatische, durch RT-PCR oder Antigen-Schnelltest bestätigte SARS-CoV-2-Erkrankung entwickelten.

In der Top-Line Analyse der EPIC-PEP Studie wurden Daten von 2.957 Erwachsenen ausgewertet. Die Rekrutierung begann im September 2021 als die Delta-Variante vorherrschend war und wurde während des Höhepunkts der COVID-19 Omikron-Welle abgeschlossen. Basierend auf den Top-Line Daten, wurde der primäre Endpunkt, die Verringerung des Risikos einer bestätigten und symptomatischen SARS-COV-2-Infektion bei Erwachsenen, die dem Virus durch einen Haushaltskontakt ausgesetzt waren, nicht erreicht. Es wurde zwar im Vergleich zu Placebo eine Risikoreduzierung von 32 % bzw. 37 % bei Erwachsenen beobachtet, die PAXLOVID für fünf bzw. zehn Tage lang zur Infektionsvorbeugung erhielten, jedoch waren diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant.

Die verfügbaren Sicherheitsdaten für PAXLOVID waren nach Aussage von Pfizer im Allgemeinen konsistent mit denen aus der EPIC-HR-, EPIC-SR- und EPIC-PEP-Studien sowie in den Berichten über die Sicherheit nach der Markteinführung. In der EPIC-PEP-Studie blieb dieses Sicherheitsprofil im Allgemeinen konsistent, wenn PAXLOVID entweder fünf oder zehn Tage lang angewendet wurde. Da keine validen Daten zur Sicherheit im Pressestatement von Pfizer präsentiert wurden, kann von Seiten des BfArMs zurzeit keine Bewertung des Sicherheitsprofils vorgenommen werden.

Die Analysen aller sekundären Endpunkte und Untergruppen stehen noch aus, und werden laut Pfizer in die Veröffentlichung oder Präsentation der endgültigen Studienergebnisse einfließen.

Die Bewertung der Top-Line Daten der EPIC-PEP-Studie durch die EMA stehen noch aus. Dem BfArM ist nicht bekannt, wann und ob eine Bewertung der Studiendaten seitens der EMA erfolgt. Es ist jedoch anzunehmen, dass es basierend auf den Top-Line Daten der EPIC-PEP Studie vorerst keine Indikationserweiterung von Paxlovid zur Präexpositionsprophylaxe geben werden wird. Es wird erwartet, dass die vollständigen Studiendaten in den kommenden Monaten veröffentlicht werden.

Paxlovid ist zurzeit in der EU für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln zugelassen. Nach Einschätzung des BfArM haben die Top-Line-Studiendaten der EPIC-PEP Studie keinen Einfluss auf die bereits in der EU zugelassenen Indikationen.

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
CC: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>
Gesendet am: 16.02.2022 10:51:32
Betreff: Bericht: "Petition Ivermectin bei COVID-19: aktueller Sachstand zur Studie mit Driponin"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 16.02.2022

GESCHZ 10-2022-8312

Petition Ivermectin bei COVID-19: aktueller Sachstand zur Studie mit Driponin

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 14.02.2022

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Das BfArM hatte mehrfach Stellung zur Studienlage von Ivermectin bei COVID-19 bezogen, zuletzt mit Bericht GESCHZ: 3.01-2021-36159 und sieht auch weiterhin keine durch hochwertige Studien und Analysen hinreichend wissenschaftlich belegte Wirksamkeit von Ivermectin in dieser Indikation.

Im letzten halben Jahr haben sich die negativen Studienergebnisse von Ivermectin bei COVID-19 gehäuft. Eine Meta-Analyse vom Juni 2021 zeigte keinen Effekt von Ivermectin bei COVID-19 (Roman et al., 2021)¹. Ein neuerer Review kam im Dezember 2021 zu dem gleichen Ergebnis (Deng et al. 2021)². Ebenso wurde der Ivermectin Arm in der TOGETHER Studie wegen fehlender Wirksamkeit gestoppt (> 670 Patienten im Ivermectin Arm)³. Der PRINCIPLE-Trial schließlich hat den Ivermectin-Arm im Dezember 2021 aufgrund von Lieferengpässen „on hold“ gesetzt⁴.

In den verschiedenen Reviews oder Meta-Analysen, die Ivermectin als sicher und wirksam in der Therapie einer COVID-19-Infektion beschrieben haben, unter anderem der "Frontline COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC)" oder auch die Meta-Analyse von Lawrie, wurden qualitativ weitgehend mangelhafte Studien zusammengefasst und ausgewertet. Beispielhaft sei der nach

¹ <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab591/6310839?login=true>

² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34570241/>

³ <https://www.togethertrial.com/trial-specifications>

⁴ <https://www.medpagetoday.com/special-reports/exclusives/96194>

erheblicher Kritik aus der wissenschaftlichen Community von den Autoren zurückgezogene Preprint einer sehr großen Studie von Elgazzar et al, 2020, zu nennen, welcher von positiven Ergebnissen zu Ivermectin bei COVID-19 berichtete und trotz anschließender Rücknahme des Preprints⁵ weiterhin in der Meta-Analyse von Lawrie belassen wurde und von der FLCCC referenziert wird.

Der Vorgang verdeutlicht aus Sicht des BfArM erneut, warum die Evidenzlage zu Ivermectin weiterhin vorsichtig bewertet werden sollte und Schlussfolgerungen zu Ivermectin in der Indikation COVID-19 verfrüht sind.

In Bezug auf die vom BfArM genehmigte klinische Prüfung mit Ivermectin (Driponin®) in der Prophylaxe einer COVID-19-Infektion teilen wir mit, dass wir keine eigenen Erkenntnisse zum Rekrutierungsstand dieser klinischen Prüfung haben. Laut Eintrag in der internationalen Studiendatenbank *clinicaltrials.gov* rekrutiert die klinische Prüfung jedoch noch nicht⁶.



Prof. Dr. Karl Broich

⁵ <https://www.theguardian.com/science/2021/jul/16/huge-study-supporting-ivermectin-as-covid-treatment-withdrawn-over-ethical-concerns>

⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05060666>



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 16.02.2022

GESCHZ 10-2022-8312

Petition Ivermectin bei COVID-19: aktueller Sachstand zur Studie mit Driponin

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 14.02.2022

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Das BfArM hatte mehrfach Stellung zur Studienlage von Ivermectin bei COVID-19 bezogen, zuletzt mit Bericht GESCHZ: 3.01-2021-36159 und sieht auch weiterhin keine durch hochwertige Studien und Analysen hinreichend wissenschaftlich belegte Wirksamkeit von Ivermectin in dieser Indikation.

Im letzten halben Jahr haben sich die negativen Studienergebnisse von Ivermectin bei COVID-19 gehäuft. Eine Meta-Analyse vom Juni 2021 zeigte keinen Effekt von Ivermectin bei COVID-19 (Roman et al., 2021)¹. Ein neuerer Review kam im Dezember 2021 zu dem gleichen Ergebnis (Deng et al. 2021)². Ebenso wurde der Ivermectin Arm in der TOGETHER Studie wegen fehlender Wirksamkeit gestoppt (> 670 Patienten im Ivermectin Arm)³. Der PRINCIPLE-Trial schließlich hat den Ivermectin-Arm im Dezember 2021 aufgrund von Lieferengpässen „on hold“ gesetzt⁴.

In den verschiedenen Reviews oder Meta-Analysen, die Ivermectin als sicher und wirksam in der Therapie einer COVID-19-Infektion beschrieben haben, unter anderem der "Frontline COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC)" oder auch die Meta-Analyse von Lawrie, wurden qualitativ weitgehend mangelhafte Studien zusammengefasst und ausgewertet. Beispielhaft sei der nach erheblicher Kritik aus der wissenschaftlichen Community von den Autoren zurückgezogene

¹ <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab591/6310839?login=true>

² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34570241/>

³ <https://www.togethertrial.com/trial-specifications>

⁴ <https://www.medpagetoday.com/special-reports/exclusives/96194>

Preprint einer sehr großen Studie von Elgazzar et al, 2020, zu nennen, welcher von positiven Ergebnissen zu Ivermectin bei COVID-19 berichtete und trotz anschließender Rücknahme des Preprints⁵ weiterhin in der Meta-Analyse von Lawrie belassen wurde und von der FLCCC referenziert wird.

Der Vorgang verdeutlicht aus Sicht des BfArM erneut, warum die Evidenzlage zu Ivermectin weiterhin vorsichtig bewertet werden sollte und Schlussfolgerungen zu Ivermectin in der Indikation COVID-19 verfrüht sind.

In Bezug auf die vom BfArM genehmigte klinische Prüfung mit Ivermectin (Driponin®) in der Prophylaxe einer COVID-19-Infektion teilen wir mit, dass wir keine eigenen Erkenntnisse zum Rekrutierungsstand dieser klinischen Prüfung haben. Laut Eintrag in der internationalen Studiendatenbank *clinicaltrials.gov* rekrutiert die klinische Prüfung jedoch noch nicht⁶.

Prof. Dr. Karl Broich

⁵ <https://www.theguardian.com/science/2021/jul/16/huge-study-supporting-ivermectin-as-covid-treatment-withdrawn-over-ethical-concerns>

⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05060666>

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <12@bmg.bund.de>
CC: <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
<32@bfarm.de>; 93 <93@bfarm.de>; 9 BfArM
<9@bfarm.de>; 22 <22@bfarm.de>; 2 BfArM <2@bfarm.de>
Gesendet am: 10.05.2021 15:35:11
Betreff: Bericht: "Plasmazonverfahren"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 10.05.2021

GESCHZ 3.01-2021-22017

Plasmazonverfahren

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 12 BMG vom 05.05.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Mit Erlass vom 05. Mai 2021 bitten Sie um eine Stellungnahme zum Plasmazon-Verfahren zur Eliminierung von SARS-CoV-2, auch im Hinblick auf die anderen aktuell angewandten Therapiemöglichkeiten zur Reduzierung der Viruslast im Körper sowie um eine Einschätzung der Förderfähigkeit. Hierzu nehmen wir wie folgt Stellung:

Das genannte Plasmazon-Verfahren scheint ein Kaltplasmaverfahren (NTP) zu sein, um Sauerstoffradikale bzw. Ozon herzustellen. Es wird auf einen Ozonid-Generator nach Prof. Dr. Rimpler verwiesen. Näheres dazu ließ sich nicht in Erfahrung bringen. Auch der Begriff "Plasmazon" ließ sich nur in einer einzigen wissenschaftlichen Veröffentlichung aus dem Jahr 1998, die das Verfahren im Zusammenhang mit der Beseitigung chemischer Kampfstoffe erwähnt, finden: (<https://link.springer.com/article/10.1007/BF02986401>).

Die Herstellung von Sauerstoffradikalen über elektrische Felder bzw. kaltes Plasma ist ein mögliches, etabliertes Verfahren (<https://de.wikipedia.org/wiki/Ozongenerator>) und wird industriell bzw. in der Abfallaufbereitung eingesetzt. Insofern ist die Radikalerzeugung plausibel, wenn auch die technischen Darstellungen von den Anfragenden nicht gut belegt sind.

Aus unserer Sicht erscheinen die Beschreibungen von Herrn Prof. Dr. h.c. Dipl.-Ing. Paul Diener, E.H.E. nur eingeschränkt suffizient. Die Grundzüge des Verfahrens sind nur sehr skizzenhaft beschrieben.

Die Beschreibung des Plasmazon-Verfahrens basiert auf einer Projektskizze aus dem Jahr 1999 und scheint eher ein Prototyp und weniger ein entwickeltes Produkt zu beschreiben. Referenzen auf relevante Literatur oder aktuelle Forschung fehlen sowohl für die technischen Beschreibungen als auch für den wissenschaftlichen Hintergrund.

Die Max-Planck-Gesellschaft (MPG) scheint in Kooperation mit anderen Partnern an einem ähnlichen Projekt zu forschen: Kaltes Plasma gegen das Coronavirus: (<https://www.mpg.de/14902702/kaltes-plasma-corona-covid-19>). Die MPG appliziert das Plasma und die dadurch gebildeten Radikale anscheinend direkt, ein Produkt "Plasma care" (<https://www.terraplasma-medical.com/produkt/>) wird bereits zur Behandlung chronischer Wunden eingesetzt. Das COPOV-Verfahren geht den Weg über eine wässrige Lösung. Insofern erscheint der Ansatz dieses Verfahrens von Hr. Prof. Diener prinzipiell plausibel.

Aus den beigegeführten Unterlagen wird allerdings nicht klar, wie das Verfahren konkret angewendet werden soll. Es ist lediglich die Rede davon, dass eine spezielle „Aerosol-Ozon-Zubereitung“ (also eine flüssige Phase) entwickelt werden soll. Weitere Details der Formulierung konnten nicht entnommen werden. Dies ist jedoch von entscheidender Bedeutung, da eine solche Zubereitung keine selektive Wirkung gegen Viren, Bakterien und Pilze hätte und auch die Gefahr bestände, gesundes Gewebe zu schädigen. Ebenso entscheidet die Zahl und Größe der Aerosol-Partikel, wie tief die Zubereitung in die Alveolen gelangt. Es bleibt auch unklar, wie hoch die Dosierung sein soll. Im Antrag wird diesbezüglich lediglich unspezifisch auf medizinische Versuche verwiesen. Dahinter verbirgt sich jedoch die Notwendigkeit eines gesamten klinischen Entwicklungsprogramms ausgehend von *in vitro* Versuchen über Tierversuche bis hin zur ersten Anwendung am Menschen. Die Wirkweise der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, welche durch Wechselwirkungen mit Proteinbestandteilen der Viren zu deren Inaktivierung führen, sieht das BfArM als pharmakologische Wirkung an. Daher wäre das im Plasmazon-Verfahren erzeugte Aerosol, in Übereinstimmung mit bisherigen Einstufungen, ein Arzneimittel. Die Projektskizze präsentiert im Weiteren auch keine Daten zur Sicherheit und Toxizität. Es bleibt unklar, wie hoch die notwendige Ozon-Konzentration sein könnte, um Viren zu eliminieren ohne dem Patienten zu schaden. Vor einer Zulassung als Arzneimittel und breiten Anwendung im Kampf gegen die SARS-CoV-2 Pandemie wären daher noch erhebliche weitere Untersuchungen notwendig.

In diesem Zusammenhang möchten wir darauf hinweisen, dass Herr Prof. Diener zwar im Februar 2021 einen Antrag auf Kick-off Meeting beim BfArM gestellt hat, diesen aber erst wahrnehmen möchte, wenn er die Finanzierung seines Projektvorhabens geklärt hat. Derzeit ist noch keine Therapie zur Reduktion der Viruslast im Körper in Europa zugelassen. Es liegt nur eine wissenschaftliche Empfehlung für die Anwendung monoklonaler Antikörper wie Bamlanivimab und Etesevimab bzw. Casirivimab und Imdevimab vor.

Diese können in Deutschland nach Entscheidung eines Arztes bereits in Einzelfällen bei Patienten eingesetzt werden, die ein Risiko für einen schweren Verlauf haben. Bisherige Studiendaten weisen darauf hin, dass eine Therapie im frühen Krankheitsstadium die Viruslast reduzieren könnte. Des Weiteren ist mit Remdesivir eine anti-virale Substanz für die Behandlung von COVID-19 zugelassen, allerdings nicht in frühen Phasen der SARS-CoV-2 Infektion. Experimentell werden eine ganze Reihe Verfahren zur Senkung der Viruslast im Körper untersucht. Weitere etablierte Verfahren zur Reduktion der Viruslast gibt es jedoch nicht. Das Plasmazon-Verfahren reiht sich aus Sicht des BfArM in die Riege von mechanistisch prinzipiell plausiblen Ideen zur Reduktion der Viruslast ein - wie die Verwendung von Mundspüllösungen oder photodynamischer Therapie - zu welchen aber grundlegende Untersuchungen fehlen.

Abgesehen von der mechanistisch plausiblen Idee spricht aus Sicht des BfArM wenig für eine Förderung. Ausreichende Expertise im klinischen und regulatorischen Bereich scheint nach Sichtung der Unterlagen nicht vorzuliegen. Der Aufwand eines klinischen Entwicklungsprogramms scheint den Antragsstellern nicht bekannt. Ein (kostenfreies) Beratungsangebot des BfArM wurde zu Gunsten der Sicherung der Finanzierung des Projekts zurückgestellt. Es erscheint dadurch zweifelhaft, ob der Antragsteller sich überhaupt der vollen Kosten seines Projektes bewusst ist. Die vorgelegte Projektskizze ist lückenhaft, in maßgeblichen Punkten ungenau und nicht mit wissenschaftlichen Referenzen unterfüttert.

Weiterhin scheint das in Erscheinung tretende Unternehmen DBIC International nicht über einschlägige Expertise im Bereich Plasmazon-Verfahren zu verfügen, sondern stellt in erster Linie Pitot-Pumpen her. Die Technical Enterprises GmbH als Projektpartner scheint als Umweltingenieurbüro über Erfahrung mit der Abfallaufbereitung zu verfügen, aber die Internetseite ist wenig vertrauenerweckend und wenig ergiebig (<http://www.tegmbh.com/>). Das Impressum wurde 2007 zuletzt aktualisiert. Der Absender Prof. Dr. h.c. Dipl.-Ing. Paul Diener ist lediglich als Dekan der Fakultät für Technologie der privaten Europa Hochschule EurAKA in der Schweiz zu finden (<https://www.euraka.ch/technologie/de>).

Diese scheint aber derzeit praktisch keinen Lehrbetrieb zu haben und laut einem Urteil des Amtsgerichts Offenburg aus dem Jahr 2007 keine staatlich anerkannte Hochschule zu sein (<https://www.bo.de/lokales/offenburg/der-professor-aus-lugano>). Dort sind als Dozenten auch Dipl.-Ing. Martin Böhnke und Dr. med. Markus Thomas-Morr (Internist) gelistet, die beide im Antrag auf ein Kick-off Meeting an das Innovationsbüro aufgeführt sind. Daher lässt sich auch die Seriosität der Antragssteller nicht verifizieren.

Darüber hinaus scheint das BMBF bereits ein ähnliches Projekt der Firma terraplasma medical GmbH - einer Ausgründung der MPG - zu fördern (<https://www.bmbf.de/files/Liste%20der%20Auswahlprojekte.pdf>).

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'K. Broich', with a stylized flourish at the end.

Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 10.05.2021

GESCHZ 3.01-2021-22017

Plasmazonverfahren

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 12 BMG vom 05.05.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Mit Erlass vom 05. Mai 2021 bitten Sie um eine Stellungnahme zum Plasmazon-Verfahren zur Eliminierung von SARS-CoV-2, auch im Hinblick auf die anderen aktuell angewandten Therapiemöglichkeiten zur Reduzierung der Viruslast im Körper sowie um eine Einschätzung der Förderfähigkeit. Hierzu nehmen wir wie folgt Stellung:

Das genannte Plasmazon-Verfahren scheint ein Kaltplasmaverfahren (NTP) zu sein, um Sauerstoffradikale bzw. Ozon herzustellen. Es wird auf einen Ozonid-Generator nach Prof. Dr. Rimpler verwiesen. Näheres dazu ließ sich nicht in Erfahrung bringen. Auch der Begriff "Plasmazon" ließ sich nur in einer einzigen wissenschaftlichen Veröffentlichung aus dem Jahr 1998, die das Verfahren im Zusammenhang mit der Beseitigung chemischer Kampfstoffe erwähnt, finden: (<https://link.springer.com/article/10.1007/BF02986401>).

Die Herstellung von Sauerstoffradikalen über elektrische Felder bzw. kaltes Plasma ist ein mögliches, etabliertes Verfahren (<https://de.wikipedia.org/wiki/Ozongenerator>) und wird industriell bzw. in der Abfallaufbereitung eingesetzt. Insofern ist die Radikalerzeugung plausibel, wenn auch die technischen Darstellungen von den Anfragenden nicht gut belegt sind.

Aus unserer Sicht erscheinen die Beschreibungen von Herrn Prof. Dr. h.c. Dipl.-Ing. Paul Diener, E.H.E. nur eingeschränkt suffizient. Die Grundzüge des Verfahrens sind nur sehr skizzenhaft beschrieben.

Die Beschreibung des Plasmazon-Verfahrens basiert auf einer Projektskizze aus dem Jahr 1999 und scheint eher ein Prototyp und weniger ein entwickeltes Produkt zu beschreiben. Referenzen auf relevante Literatur oder aktuelle Forschung fehlen sowohl für die technischen Beschreibungen als auch für den wissenschaftlichen Hintergrund.

Die Max-Planck-Gesellschaft (MPG) scheint in Kooperation mit anderen Partnern an einem ähnlichen Projekt zu forschen: Kaltes Plasma gegen das Coronavirus: (<https://www.mpg.de/14902702/kaltes-plasma-corona-covid-19>). Die MPG appliziert das Plasma und die dadurch gebildeten Radikale anscheinend direkt, ein Produkt "Plasma care" (<https://www.terraplasma-medical.com/produkt/>) wird bereits zur Behandlung chronischer Wunden eingesetzt. Das COPOV-Verfahren geht den Weg über eine wässrige Lösung. Insofern erscheint der Ansatz dieses Verfahrens von Hr. Prof. Diener prinzipiell plausibel.

Aus den beigegeführten Unterlagen wird allerdings nicht klar, wie das Verfahren konkret angewendet werden soll. Es ist lediglich die Rede davon, dass eine spezielle „Aerosol-Ozon-Zubereitung“ (also eine flüssige Phase) entwickelt werden soll. Weitere Details der Formulierung konnten nicht entnommen werden. Dies ist jedoch von entscheidender Bedeutung, da eine solche Zubereitung keine selektive Wirkung gegen Viren, Bakterien und Pilze hätte und auch die Gefahr bestände, gesundes Gewebe zu schädigen. Ebenso entscheidet die Zahl und Größe der Aerosol-Partikel, wie tief die Zubereitung in die Alveolen gelangt. Es bleibt auch unklar, wie hoch die Dosierung sein soll. Im Antrag wird diesbezüglich lediglich unspezifisch auf medizinische Versuche verwiesen. Dahinter verbirgt sich jedoch die Notwendigkeit eines gesamten klinischen Entwicklungsprogramms ausgehend von *in vitro* Versuchen über Tierversuche bis hin zur ersten Anwendung am Menschen. Die Wirkweise der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, welche durch Wechselwirkungen mit Proteinbestandteilen der Viren zu deren Inaktivierung führen, sieht das BfArM als pharmakologische Wirkung an. Daher wäre das im Plasmazon-Verfahren erzeugte Aerosol, in Übereinstimmung mit bisherigen Einstufungen, ein Arzneimittel. Die Projektskizze präsentiert im Weiteren auch keine Daten zur Sicherheit und Toxizität. Es bleibt unklar, wie hoch die notwendige Ozon-Konzentration sein könnte, um Viren zu eliminieren ohne dem Patienten zu schaden. Vor einer Zulassung als Arzneimittel und breiten Anwendung im Kampf gegen die SARS-CoV-2 Pandemie wären daher noch erhebliche weitere Untersuchungen notwendig.

In diesem Zusammenhang möchten wir darauf hinweisen, dass Herr Prof. Diener zwar im Februar 2021 einen Antrag auf Kick-off Meeting beim BfArM gestellt hat, diesen aber erst wahrnehmen möchte, wenn er die Finanzierung seines Projektvorhabens geklärt hat. Derzeit ist noch keine Therapie zur Reduktion der Viruslast im Körper in Europa zugelassen. Es liegt nur eine wissenschaftliche Empfehlung für die Anwendung monoklonaler Antikörper wie Bamlanivimab und Etesevimab bzw. Casirivimab und Imdevimab vor.

Diese können in Deutschland nach Entscheidung eines Arztes bereits in Einzelfällen bei Patienten eingesetzt werden, die ein Risiko für einen schweren Verlauf haben. Bisherige Studiendaten weisen darauf hin, dass eine Therapie im frühen Krankheitsstadium die Viruslast reduzieren könnte. Des Weiteren ist mit Remdesivir eine anti-virale Substanz für die Behandlung von COVID-19 zugelassen, allerdings nicht in frühen Phasen der SARS-CoV-2 Infektion. Experimentell werden eine ganze Reihe Verfahren zur Senkung der Viruslast im Körper untersucht. Weitere etablierte Verfahren zur Reduktion der Viruslast gibt es jedoch nicht. Das Plasmazon-Verfahren reiht sich aus Sicht des BfArM in die Riege von mechanistisch prinzipiell plausiblen Ideen zur Reduktion der Viruslast ein - wie die Verwendung von Mundspüllösungen oder photodynamischer Therapie - zu welchen aber grundlegende Untersuchungen fehlen.

Abgesehen von der mechanistisch plausiblen Idee spricht aus Sicht des BfArM wenig für eine Förderung. Ausreichende Expertise im klinischen und regulatorischen Bereich scheint nach Sichtung der Unterlagen nicht vorzuliegen. Der Aufwand eines klinischen Entwicklungsprogramms scheint den Antragsstellern nicht bekannt. Ein (kostenfreies) Beratungsangebot des BfArM wurde zu Gunsten der Sicherung der Finanzierung des Projekts zurückgestellt. Es erscheint dadurch zweifelhaft, ob der Antragsteller sich überhaupt der vollen Kosten seines Projektes bewusst ist. Die vorgelegte Projektskizze ist lückenhaft, in maßgeblichen Punkten ungenau und nicht mit wissenschaftlichen Referenzen unterfüttert.

Weiterhin scheint das in Erscheinung tretende Unternehmen DBIC International nicht über einschlägige Expertise im Bereich Plasmazon-Verfahren zu verfügen, sondern stellt in erster Linie Pitot-Pumpen her. Die Technical Enterprises GmbH als Projektpartner scheint als Umweltingenieurbüro über Erfahrung mit der Abfallaufbereitung zu verfügen, aber die Internetseite ist wenig vertrauenerweckend und wenig ergiebig (<http://www.tegmbh.com/>). Das Impressum wurde 2007 zuletzt aktualisiert. Der Absender Prof. Dr. h.c. Dipl.-Ing. Paul Diener ist lediglich als Dekan der Fakultät für Technologie der privaten Europa Hochschule EurAKA in der Schweiz zu finden (<https://www.euraka.ch/technologie/de>).

Diese scheint aber derzeit praktisch keinen Lehrbetrieb zu haben und laut einem Urteil des Amtsgerichts Offenburg aus dem Jahr 2007 keine staatlich anerkannte Hochschule zu sein (<https://www.bo.de/lokales/offenburg/der-professor-aus-lugano>). Dort sind als Dozenten auch Dipl.-Ing. Martin Böhnke und Dr. med. Markus Thomas-Morr (Internist) gelistet, die beide im Antrag auf ein Kick-off Meeting an das Innovationsbüro aufgeführt sind. Daher lässt sich auch die Seriosität der Antragssteller nicht verifizieren.

Darüber hinaus scheint das BMBF bereits ein ähnliches Projekt der Firma terraplasma medical GmbH - einer Ausgründung der MPG - zu fördern (<https://www.bmbf.de/files/Liste%20der%20Auswahlprojekte.pdf>).

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <123@bmg.bund.de>
CC: <12@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 9 BfArM
<9@bfarm.de>; 93 <93@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>;
32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 24.02.2021 16:33:52
Betreff: Bericht: "Prädiktive Tests zur Bestimmung des
Komplikationsverlaufs bei COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 24.02.2021

GESCHZ 9.01-2021-5921

Prädiktive Tests zur Bestimmung des Komplikationsverlaufs bei COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 123 BMG vom 22.02.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zu dem Erlass wird wie folgt berichtet.

Über den DiaPat-CoV-50 Test der Fa. mosaïques diagnostics and therapeutics AG hinaus gibt es unseres Wissens Hinweise darauf, dass eine erhöhte Plasma-SARS-CoV-2-Viruslast mit schwereren Erkrankungsverläufen einhergehen kann (<https://www.nature.com/articles/s41467-020-19057-5>).

Daneben gibt es noch einige Labormarker für schwerwiegendere Verläufe (z. B. Lymphozyten, D-Dimere, Laktat, Ferritin, IL-6), die aber für eine Vorhersage der Schwere der Covid-19-Erkrankung nicht validiert/zertifiziert sind und eher (zu) spät in der COVID-19 Infektion auftreten.

Auch zirkulierende mitochondriale DNA (<https://doi.org/10.1172/jci.insight.143299>) wird zur Zeit in der Forschung diskutiert. Hierzu gibt es aber noch wenige belastbare Daten für eine Bewertung.

Des Weiteren ist uns noch eine Studie in Griechenland („SAVE-MORE“) mit einem neuen Marker bekannt, suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor, für den offenbar ein kommerzieller Test erhältlich ist: <https://www.virogates.com/what-is-super/>).

Für COVID befindet sich dessen Anwendung (bereits validiert als Indikator für die Anwendung einer Anakinra-Therapie) noch in einer Studie, daher sind sowohl der Test als auch das Arzneimittel noch nicht im Zusammenhang mit COVID-19-Erkrankungsvorhersagen etabliert.

Weitere als „prädiktive Tests“ bezeichnete Untersuchungen im Zusammenhang mit COVID-19 sind uns nicht bekannt.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 24.02.2021

GESCHZ. 9.01-2021-5921

Prädiktive Tests zur Bestimmung des Komplikationsverlaufs bei COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 123 BMG vom 22.02.21

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zu dem Erlass wird wie folgt berichtet.

Über den DiaPat-CoV-50 Test der Fa. mosaïques diagnostics and therapeutics AG hinaus gibt es unseres Wissens Hinweise darauf, dass eine erhöhte Plasma-SARS-CoV-2-Viruslast mit schwereren Erkrankungsverläufen einhergehen kann (<https://www.nature.com/articles/s41467-020-19057-5>).

Daneben gibt es noch einige Labormarker für schwerwiegendere Verläufe (z. B. Lymphozyten, D-Dimere, Laktat, Ferritin, IL-6), die aber für eine Vorhersage der Schwere der Covid-19-Erkrankung nicht validiert/zertifiziert sind und eher (zu) spät in der COVID-19 Infektion auftreten.

Auch zirkulierende mitochondriale DNA (<https://doi.org/10.1172/jci.insight.143299>) wird zur Zeit in der Forschung diskutiert. Hierzu gibt es aber noch wenige belastbare Daten für eine Bewertung.

Des Weiteren ist uns noch eine Studie in Griechenland („SAVE-MORE“) mit einem neuen Marker bekannt, suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor, für den offenbar ein kommerzieller Test erhältlich ist: <https://www.virogates.com/what-is-super/>).

Für COVID befindet sich dessen Anwendung (bereits validiert als Indikator für die Anwendung einer Anakinra-Therapie) noch in einer Studie, daher sind sowohl der Test als auch das Arzneimittel noch nicht im Zusammenhang mit COVID-19-Erkrankungsvorhersagen etabliert.

Weitere als „prädiktive Tests“ bezeichnete Untersuchungen im Zusammenhang mit COVID-19 sind uns nicht bekannt.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
11 BMG <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; [REDACTED]
CC: [REDACTED] 32 <32@bfarm.de>; 3
BfArM <3@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>; 10.3
<10.3@bfarm.de>; 33 <33@bfarm.de>
Gesendet am: 08.09.2021 13:07:15
Betreff: Bericht: "Presseanfrage - AFP Faktencheck"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 08.09.2021

GESCHZ 3.01-2021-45145

Presseanfrage - AFP Faktencheck

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42022-05 vom 07.09.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In Ergänzung zu unserem Bericht vom 30. Juli 2021 (Geschz.: 3.01-2021-37437) haben wir folgende Informationen zum Stand der Zulassung und der klinischen Prüfungen des Proteaseinhibitors PF-07321332 der Fa. Pfizer.

Pfizer strebt unseres Wissens für PF-07321332 eine Indikation zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischem COVID-19 und zur präventiven Behandlung von Erwachsenen an, die einem hohen Kontaktrisiko mit einem COVID-19-positiven Patienten ausgesetzt waren. Dem BfArM liegen bisher keine Informationen vor, dass Pfizer PF-07321332 spezifisch als ergänzende Prophylaxe oder Therapie zur Impfung entwickelt.

In einer vertraulichen EMA Beratung im Juli 2021 wurde es als unwahrscheinlich angesehen, dass eine Indikation für die präventive Behandlung von Erwachsenen nach einer Hochrisikoexposition gegenüber COVID-19-Patienten akzeptiert werden kann. Stattdessen wäre es wahrscheinlich eher möglich, bei positiven Studiendaten eine Indikation für eine Postexpositionsprophylaxe zu unterstützen.

Hinsichtlich der Daten zum Einreichen eines Zulassungsantrages gibt es keinen neuen Stand. Es wird weiterhin erwartet, dass die Firma Pfizer einen Antrag mit Beginn des rollierenden Bewertungsverfahrens (rolling review) am 15.12.2021 stellt. Die Einreichung des eigentlichen Zulassungsantrages für PF-07321332 scheint Pfizer für das 2. Quartal 2022 zu planen.

Derzeit laufen drei Studien zu PF-07321332:

Studie 1: Adaptive Platform Treatment Trial für ambulante Patienten mit COVID-19 (NIH ACTIV-2B)

Studie 2 (Studie 1005): Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von oral verabreichtem PF-07321332 in Kombination mit Ritonavir bei nicht hospitalisierten erwachsenen Teilnehmern mit COVID 19, bei denen ein hohes Risiko für ein Fortschreiten zu schwerer COVID-19 und/oder einen Krankenhausaufenthalt besteht.

Studie 3 (Studie 1006): Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von oral verabreichtem PF-07321332 zur Vorbeugung von SARS-CoV-2-Infektionen bei engen Kontakten von Personen, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind.

Alle drei Phase 3 Studien sind erst kürzlich gestartet und werden erst im kommenden Jahr abgeschlossen sein können.

In Deutschland wurde bisher auch weiterhin keine klinische Prüfung beantragt.

Pfizer evaluiert derzeit die Möglichkeit PF-07321332 zusammen mit bereits im Handel erhältlichen Ritonavir-100-mg-Tabletten in einem Produkt zu verpacken.

In der 38. KW wird ein sogenanntes Portfolio-Meeting zu Pfizers Protease Inhibitor Programm zur Behandlung von Covid-19 zwischen Pfizer und dem BfArM stattfinden. Es ist zu erwarten, dass die Firma Pfizer zu diesem Anlass aktuelle Informationen zu PF-07321332 präsentieren möchte.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 08.09.2021

GESCHZ 3.01-2021-45145

Presseanfrage - AFP Faktencheck

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42022-05 vom 07.09.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In Ergänzung zu unserem Bericht vom 30. Juli 2021 (Geschz.: 3.01-2021-37437) haben wir folgende Informationen zum Stand der Zulassung und der klinischen Prüfungen des Proteaseinhibitors PF-07321332 der Fa. Pfizer.

Pfizer strebt unseres Wissens für PF-07321332 eine Indikation zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischem COVID-19 und zur präventiven Behandlung von Erwachsenen an, die einem hohen Kontaktrisiko mit einem COVID-19-positiven Patienten ausgesetzt waren. Dem BfArM liegen bisher keine Informationen vor, dass Pfizer PF-07321332 spezifisch als ergänzende Prophylaxe oder Therapie zur Impfung entwickelt.

In einer vertraulichen EMA Beratung im Juli 2021 wurde es als unwahrscheinlich angesehen, dass eine Indikation für die präventive Behandlung von Erwachsenen nach einer Hochrisikoexposition gegenüber COVID-19-Patienten akzeptiert werden kann. Stattdessen wäre es wahrscheinlich eher möglich, bei positiven Studiendaten eine Indikation für eine Postexpositionsprophylaxe zu unterstützen.

Hinsichtlich der Daten zum Einreichen eines Zulassungsantrages gibt es keinen neuen Stand. Es wird weiterhin erwartet, dass die Firma Pfizer einen Antrag mit Beginn des rollierenden Bewertungsverfahrens (rolling review) am 15.12.2021 stellt. Die Einreichung des eigentlichen Zulassungsantrages für PF-07321332 scheint Pfizer für das 2. Quartal 2022 zu planen.

Derzeit laufen drei Studien zu PF-07321332:

Studie 1: Adaptive Platform Treatment Trial für ambulante Patienten mit COVID-19 (NIH ACTIV-2B)

Studie 2 (Studie 1005): Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von oral verabreichtem PF-07321332 in Kombination mit Ritonavir bei nicht hospitalisierten erwachsenen Teilnehmern mit COVID 19, bei denen ein hohes Risiko für ein Fortschreiten zu schwerer COVID-19 und/oder einen Krankenhausaufenthalt besteht.

Studie 3 (Studie 1006): Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von oral verabreichtem PF-07321332 zur Vorbeugung von SARS-CoV-2-Infektionen bei engen Kontakten von Personen, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind.

Alle drei Phase 3 Studien sind erst kürzlich gestartet und werden erst im kommenden Jahr abgeschlossen sein können.

In Deutschland wurde bisher auch weiterhin keine klinische Prüfung beantragt.

Pfizer evaluiert derzeit die Möglichkeit PF-07321332 zusammen mit bereits im Handel erhältlichen Ritonavir-100-mg-Tabletten in einem Produkt zu verpacken.

In der 38. KW wird ein sogenanntes Portfolio-Meeting zu Pfizers Protease Inhibitor Programm zur Behandlung von Covid-19 zwischen Pfizer und dem BfArM stattfinden. Es ist zu erwarten, dass die Firma Pfizer zu diesem Anlass aktuelle Informationen zu PF-07321332 präsentieren möchte.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>; <COVID-19-vaccines@bmg.bund.de>
<1@bmg.bund.de>; <11@bmg.bund.de>; 35 <35@bfarm.de>;
32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
CC: [REDACTED]
[REDACTED] 3 BfArM <3@bfarm.de>
Gesendet am: 09.08.2022 10:40:40
Betreff: Bericht: "Prüfung und Ermöglichung des Einsatzes der
Wirkstoffe Sabizabulin und Bebtelovimab als Therapeutika
gegen Covid-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

11 BMG
53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 09.08.2022

GESCHZ 3.01-2022-39664

**"Prüfung und Ermöglichung des Einsatzes der Wirkstoffe Sabizabulin und Bebtelovimab als
Therapeutika gegen Covid-19"**

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05/004 BMG vom 02.08.2022

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrem Erlass vom 01.08.2022 bitten Sie um eine Stellungnahme zur Evidenzlage von Sabizabulin und Bebtelovimab bei der Therapie von COVID-19.

Bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Sabizabulin möchten wir auf unseren Initiativbericht vom 13.07.2022 verweisen (GeschZ 3.01.-2022-36322). Seitdem wurden keine weiteren Daten publiziert.

Die Überprüfung von Sabizabulin wurde am 27. Juli 2022 gemäß Artikel 18 der Verordnung 2022/123 auf Antrag Deutschlands eingeleitet¹. Die Emergency Task Force (ETF) der EMA wird die Überprüfung gemäß Artikel 18 (4) durchführen und Empfehlungen an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA übermitteln, der den Bewertungsbericht erstellen wird. Deutschland ist Berichtersteller (Rapporteur) für dieses Verfahren.

Die EU-Mitgliedstaaten können diese Bewertung dann berücksichtigen, wenn sie beabsichtigen, die Verwendung des Arzneimittels vor einer möglichen Zulassung zu erlauben.

Die Überprüfung von Sabizabulin ist die erste Überprüfung, die gemäß Artikel 18 (3 und 4) der Verordnung 2022/123 durchgeführt wird. Bei gesundheitlichen Notlagen (public health

emergencies) ersetzen solche Überprüfungen gemäß Artikel 18 die zuvor gemäß Artikel 5 (3) der Verordnung 726/2004 durchgeführten.

Eine Entscheidung zu dem Artikel-18-Verfahren wird im September 2022 erwartet.

Ein Zulassungsverfahren für Sabizabulin im Rahmen eines „Rolling Review“ wird voraussichtlich im Oktober 2022 gestartet.

Der monoklonale Antikörper Bebtelovimab fällt in die Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts.

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-data-sabizabulin-covid-19>

i. V. K. B.

Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

11 BMG
53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 09.08.2022

GESCHZ 3.01-2022-39664

**"Prüfung und Ermöglichung des Einsatzes der Wirkstoffe Sabizabulin und Bebtelovimab als
Therapeutika gegen Covid-19"**

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05/004 BMG vom 02.08.2022

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrem Erlass vom 01.08.2022 bitten Sie um eine Stellungnahme zur Evidenzlage von Sabizabulin und Bebtelovimab bei der Therapie von COVID-19.

Bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Sabizabulin möchten wir auf unseren Initiativbericht vom 13.07.2022 verweisen (GeschZ 3.01.-2022-36322). Seitdem wurden keine weiteren Daten publiziert.

Die Überprüfung von Sabizabulin wurde am 27. Juli 2022 gemäß Artikel 18 der Verordnung 2022/123 auf Antrag Deutschlands eingeleitet¹. Die Emergency Task Force (ETF) der EMA wird die Überprüfung gemäß Artikel 18 (4) durchführen und Empfehlungen an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA übermitteln, der den Bewertungsbericht erstellen wird. Deutschland ist Berichtersteller (Rapporteur) für dieses Verfahren.

Die EU-Mitgliedstaaten können diese Bewertung dann berücksichtigen, wenn sie beabsichtigen, die Verwendung des Arzneimittels vor einer möglichen Zulassung zu erlauben.

Die Überprüfung von Sabizabulin ist die erste Überprüfung, die gemäß Artikel 18 (3 und 4) der Verordnung 2022/123 durchgeführt wird. Bei gesundheitlichen Notlagen (public health

emergencies) ersetzen solche Überprüfungen gemäß Artikel 18 die zuvor gemäß Artikel 5 (3) der Verordnung 726/2004 durchgeführten.

Eine Entscheidung zu dem Artikel-18-Verfahren wird im September 2022 erwartet.

Ein Zulassungsverfahren für Sabizabulin im Rahmen eines „Rolling Review“ wird voraussichtlich im Oktober 2022 gestartet.

Der monoklonale Antikörper Bebtelovimab fällt in die Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts.

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-data-sabizabulin-covid-19>

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
CC: <11@bmg.bund.de>; 1 BMG <1@bmg.bund.de>; 32
<32@bfarm.de>; [REDACTED]@bfarm.de>; 3
BfArM <3@bfarm.de>
Gesendet am: 19.04.2024 12:59:56
Betreff: Bericht: "Prüfung zur möglichen weiteren Verwendbarkeit von Paxlovid"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie ein Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

[REDACTED]

Leitungsbüro
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Dienstsitz Bonn

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Telefon: +49 (0)228 99 307-3219

Fax: +49 (0)228 99 307-5514

E-Mail: [REDACTED]@bfarm.de / leitung@bfarm.de

Internet: <https://www.bfarm.de/>

X (ehemals Twitter): https://www.twitter.com/bfarm_de

Das BfArM ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG).



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 19. April 2024

GESCHZ 3.01-2024-15741

Prüfung zur möglichen weiteren Verwendbarkeit von Paxlovid

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05/004

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wir nehmen Bezug auf das Schreiben von Pfizer vom 15.04.24 bezüglich der möglichen Verwendung von Paxlovid über das genehmigte Haltbarkeitsdatum hinaus.

Für eine Extrapolation der Haltbarkeit von Nirmatrelvir Tabletten über 24 Monate hinaus müssten ICH-konforme Langzeitstabilitätsergebnisse nach 12 - 24 Monaten herangezogen werden und hinsichtlich eines Trends in den Stabilitätsergebnissen überprüft werden. Sofern hier kein Trend erkennbar wäre, bestünde die Möglichkeit einer Verlängerung der Haltbarkeit.

In dem Schreiben teilt Pfizer mit, dass sie nach Rücksprache mit relevanten Expert*innen zu dem Schluss gekommen sind, dass eine Haltbarkeitsverlängerung nur auf Basis von Echtzeitstabilitätsdaten über 36 Monaten erfolgen kann.

Das könnte bedeuten, dass die erhaltenen Stabilitätsergebnisse einen Trend aufweisen, der eine Extrapolation der Daten gemäß der ICHQ1E Leitlinie nicht ermöglichen würde.

Da Pfizer aber das Stabilitätsprogramm über 36 Monate fortsetzen möchte, wird vermutet, dass dieser Trend nicht so gravierend war, dass das Produkt nicht doch möglicherweise auch noch nach 36 Monaten die Spezifikationen einhalten würde und dass das Produkt über 36 Monate haltbar sein könnte.

Da die verfügbaren Haltbarkeitsergebnisse des Fertigproduktes über 18 bzw. 24 Monate nicht vorgelegt wurden, kann das BfArM leider nicht überprüfen, ob eine Extrapolation der Haltbarkeitsdaten doch möglich wäre.

Wir weisen darauf hin, dass die Möglichkeit der Beantragung einer Haltbarkeitsverlängerung auf Basis einer Extrapolation der Stabilitätsergebnisse nicht nur für Notfallsituationen vorgesehen ist, wie von Pfizer angenommen. Die Anwendung dieses Konzeptes ist vielmehr gängige Praxis, die sehr häufig von pharmazeutischen Unternehmen genutzt wird, um eine Haltbarkeitsverlängerung im Rahmen der ICH Q1E Anforderungen über den Zeitraum der Echtzeitdaten hinaus zu beantragen. Dies ist sowohl über einen Zulassungsantrag als auch mittels einer Variation möglich, auch um eine längere Haltbarkeitsdauer als 24 Monate zu beantragen.

Sofern kein signifikanter Trend in den Haltbarkeitsergebnissen ersichtlich ist, könnte Pfizer daher die Haltbarkeitsergebnisse der Fertigproduktchargen über 18 bzw. 24 Monate dem BfArM und der EMA im Rahmen einer Änderungsanzeige vorlegen, damit geprüft werden kann, ob möglicherweise doch eine Extrapolation über die 24 Monate hinaus möglich wäre. Gemäß unseren Unterlagen müssten zum jetzigen Zeitpunkt schon 24 Monatsdaten von einigen Chargen der Nirmatrelvir Tabletten vorliegen.

Da keine weiteren Haltbarkeitsergebnisse vorgelegt wurden, können wir weiterhin keine konkreten Aussagen darüber treffen, ob eine Extrapolation der Haltbarkeit auf 36 Monate möglich wäre und ob Paxlovid über das Haltbarkeitsdatum hinaus verwendet werden könnte.

Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 19. April 2024

GESCHZ 3.01-2024-15741

Prüfung zur möglichen weiteren Verwendbarkeit von Paxlovid

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05/004

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wir nehmen Bezug auf das Schreiben von Pfizer vom 15.04.24 bezüglich der möglichen Verwendung von Paxlovid über das genehmigte Haltbarkeitsdatum hinaus.

Für eine Extrapolation der Haltbarkeit von Nirmatrelvir Tabletten über 24 Monate hinaus müssten ICH-konforme Langzeitstabilitätsergebnisse nach 12 - 24 Monaten herangezogen werden und hinsichtlich eines Trends in den Stabilitätsergebnissen überprüft werden. Sofern hier kein Trend erkennbar wäre, bestünde die Möglichkeit einer Verlängerung der Haltbarkeit.

In dem Schreiben teilt Pfizer mit, dass sie nach Rücksprache mit relevanten Expert*innen zu dem Schluss gekommen sind, dass eine Haltbarkeitsverlängerung nur auf Basis von Echtzeitstabilitätsdaten über 36 Monaten erfolgen kann.

Das könnte bedeuten, dass die erhaltenen Stabilitätsergebnisse einen Trend aufweisen, der eine Extrapolation der Daten gemäß der ICHQ1E Leitlinie nicht ermöglichen würde.

Da Pfizer aber das Stabilitätsprogramm über 36 Monate fortsetzen möchte, wird vermutet, dass dieser Trend nicht so gravierend war, dass das Produkt nicht doch möglicherweise auch noch nach 36 Monaten die Spezifikationen einhalten würde und dass das Produkt über 36 Monate haltbar sein könnte.

Da die verfügbaren Haltbarkeitsergebnisse des Fertigproduktes über 18 bzw. 24 Monate nicht vorgelegt wurden, kann das BfArM leider nicht überprüfen, ob eine Extrapolation der Haltbarkeitsdaten doch möglich wäre.

Wir weisen darauf hin, dass die Möglichkeit der Beantragung einer Haltbarkeitsverlängerung auf Basis einer Extrapolation der Stabilitätsergebnisse nicht nur für Notfallsituationen vorgesehen ist, wie von Pfizer angenommen. Die Anwendung dieses Konzeptes ist vielmehr gängige Praxis, die sehr häufig von pharmazeutischen Unternehmen genutzt wird, um eine Haltbarkeitsverlängerung im Rahmen der ICH Q1E Anforderungen über den Zeitraum der Echtzeitdaten hinaus zu beantragen. Dies ist sowohl über einen Zulassungsantrag als auch mittels einer Variation möglich, auch um eine längere Haltbarkeitsdauer als 24 Monate zu beantragen.

Sofern kein signifikanter Trend in den Haltbarkeitsergebnissen ersichtlich ist, könnte Pfizer daher die Haltbarkeitsergebnisse der Fertigproduktchargen über 18 bzw. 24 Monate dem BfArM und der EMA im Rahmen einer Änderungsanzeige vorlegen, damit geprüft werden kann, ob möglicherweise doch eine Extrapolation über die 24 Monate hinaus möglich wäre. Gemäß unseren Unterlagen müssten zum jetzigen Zeitpunkt schon 24 Monatsdaten von einigen Chargen der Nirmatrelvir Tabletten vorliegen.

Da keine weiteren Haltbarkeitsergebnisse vorgelegt wurden, können wir weiterhin keine konkreten Aussagen darüber treffen, ob eine Extrapolation der Haltbarkeit auf 36 Monate möglich wäre und ob Paxlovid über das Haltbarkeitsdatum hinaus verwendet werden könnte.

i.V. K.B.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '113@bmg.bund.de' <113@bmg.bund.de>
'1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '11@bmg.bund.de'
<11@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
CC: <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 07.04.2020 17:50:47
Betreff: Bericht: "Questionnaire on possible needs for investigational
therapeutics to treat Covid-19 patients"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 07.04.2020

GESCHZ 3.01-2020-62967

URGENT: Questionnaire on possible needs for investigational therapeutics to treat Covid-19 patients DL. 7.4. COB

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 113 BMG vom 07.04.20

Anlage: -1-

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Die erbetenen Änderungen und Kommentare wurden direkt in der Textvorlage im Anhang vorgenommen.

Prof. Dr. Karl Broich

Dear colleague,

The European Commission, DG SANTE, has had discussions with companies producing therapeutics currently used in clinical trials to treat Covid-19 patients, in order to explore the possibility to reserve capacities for the case that the therapeutics prove their efficacy.

One of the main issues is that countries submitted their needs often in random units or packaging sizes, not in line with available formulations. We therefore need to ask countries again to submit their interest in these investigational therapeutics to treat COVID-19 patients in the tables below.

Please also indicate interest for ACTEMRA (Tocilizumab; monoclonal antibodies) that was not included in the first list.

This is a preliminary list for mapping needs, to discuss further with the pharmaceutical companies. Hence, we cannot guarantee the availability of the product.

Please also indicate for all reservations if DG SANTE can information share or not with relevant the companies and if you are in touch with companies or not.

Thank you very much in advance.

DG SANTE - Unit C3

Remdesivir – produced by Gilead Sciences

On 2 April 2020 the European Medicines Agency gave a recommendation regarding Remdesivir for compassionate use to treat COVID-19 patients¹.

Dosage 200 mg on the first day followed by 9 days of 100 mg once daily to be administered via IV infusion in a total volume of up to 250 mL of 0.9% saline; total 10 days of treatment ² (1 100 mg total per patient)	<u>165.000 units of any of the below (based on the currently studied dose regimen of 200mg on day 1 and 100mg on days 2- 10 = 11 vials per patient and treatment course)</u>	Foreseen number of patients to be treated with Remdesivir <u>15.000</u>
Powder for concentrate for solution for infusion (100 mg)		
Concentrate for solution for infusion (100 mg)		
Other – please specify (dosage, mg, type)		

Gelöscht: Request

Information on Remdesivir can be shared with Gilead (please tick box):

Yes

☐

No

☐

Are you in touch with Gilead about Remdesivir?

Yes	☐
No	☐
Other, please explain	

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-provides-recommendations-compassionate-use-remdesivir-covid-19>

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted-conditions-safety-monitoring-addressed_en-2.pdf

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Hydroxy-chloroquine or chloroquine

Product options	Request	Foreseen number of patients to be treated
Tablets with 200 mg hydroxychloroquine sulfate, equivalent to 155 mg base, oral administration.	<u>10.500 tablets (calculation based on the to our knowledge highest dose/longest duration going to be studied : 600mg twice daily for up to 14 days, leading to the need for up to 84 tablets per patient and treatment course ; study NCT04329923)</u>	<u>125.000</u>
Tablets with 250 mg chloroquine		
Solution for injection with 50mg/ml chloroquine ³		
Other – please specify (dosage, mg, type)		

Gelöscht: 510.0500.000

Information on Hydroxy-chloroquine - chloroquine can be shared with relevant companies (please tick box):

Yes

☐

No

☐

Are you in touch with any company producing hydroxyl-chloroquine or chloroquine?

Yes	☐ , please specify which
No	☐
Other, please explain	

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/chloroquine-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00000685/201508_en.pdf

Feldfunktion geändert

Kaletra – produced by AbbVie, combining lopinavir and ritonavir

Product options	Request	Foreseen number of patients to be treated
KALETRA 200 mg lopinavir and 50 mg ritonavir tablets		
KALETRA 100 mg lopinavir and 25 mg ritonavir tablets		
KALETRA - oral solution 80 mg lopinavir and 20 mg ritonavir/ml ⁴		
Other – please specify (dosage, mg, type)		

Information on Kaletra can be shared with AbbVie (please tick box):

Yes

☐

No

☐

Are you in touch with Abbvie about Kaletra?

Yes	☐
No	☐
Other, please explain	

⁴ blob:resource://pdf.js/f317bfe4-144b-47b8-b204-159b4363172b?Kaletra%20RCP.pdf

Interferon

Product options –	Request	Foreseen number of patients to be treated
interferon beta -1a		
dosage assumption as per ongoing clinical trial (oral information): 3 doses of 44 mcg/patient – product available: Injection: 44 mcg in 0.5 mL in single-dose prefilled syringe (that is 3 single-dose prefilled syringes per COVID-19 patient)		
interferon beta-1b		
250 microgram/ml, powder and solvent for solution for injection		
single-dose vial containing 0.3 mg, coming with a pre-filled single-use syringe containing 1.2 mL diluent (0.54% Sodium Chloride Solution, USP).		
Other – please specify (dosage, mg, type)		

Information on Interferon can be shared with the relevant companies (please tick box):

Yes

☐

No

☐

Are you in touch with any company producing interferon?

Yes	☐ , please specify which
No	☐
Other, please explain	

NEW

ACTEMRA (Tocilizumab; monoclonal antibodies) produced by ROCHE

Product options	Request (doses)	Foreseen number of patients to be treated
		
Other – please specify (dosage, mg, type)		

Information on Actemra can be shared with Roche (please tick box):

Yes

☐

No

☐

Are you in touch with Roche about Actemra?

Yes	☐
No	☐
Other, please explain	



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 07.04.2020

GESCHZ 3.01-2020-62967

URGENT: Questionnaire on possible needs for investigational therapeutics to treat Covid-19 patients DL. 7.4. COB

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 113 BMG vom 07.04.20

Anlage: -1-

Berichterstatter/in: Dir.'in und Prof.'in Susanne Winterscheid

Wiss. Dir.'in Regine Lehnert

WR Dr. Nils Lilienthal

Die erbetenen Änderungen und Kommentare wurden direkt in der Textvorlage im Anhang vorgenommen.

Prof. Dr. Karl Broich

Dear colleague,

The European Commission, DG SANTE, has had discussions with companies producing therapeutics currently used in clinical trials to treat Covid-19 patients, in order to explore the possibility to reserve capacities for the case that the therapeutics prove their efficacy.

One of the main issues is that countries submitted their needs often in random units or packaging sizes, not in line with available formulations. We therefore need to ask countries again to submit their interest in these investigational therapeutics to treat COVID-19 patients in the tables below.

Please also indicate interest for ACTEMRA (Tocilizumab; monoclonal antibodies) that was not included in the first list.

This is a preliminary list for mapping needs, to discuss further with the pharmaceutical companies. Hence, we cannot guarantee the availability of the product.

Please also indicate for all reservations if DG SANTE can information share or not with relevant the companies and if you are in touch with companies or not.

Thank you very much in advance.

DG SANTE - Unit C3

Remdesivir – produced by Gilead Sciences

On 2 April 2020 the European Medicines Agency gave a recommendation regarding Remdesivir for compassionate use to treat COVID-19 patients¹.

Dosage 200 mg on the first day followed by 9 days of 100 mg once daily to be administered via IV infusion in a total volume of up to 250 mL of 0.9% saline; total 10 days of treatment ² (1 100 mg total per patient)	165.000 units of any of the below (based on the currently studied dose regimen of 200mg on day 1 and 100mg on days 2-10 = 11 vials per patient and treatment course)	Foreseen number of patients to be treated with Remdesivir 15.000
Powder for concentrate for solution for infusion (100 mg)		
Concentrate for solution for infusion (100 mg)		
Other – please specify (dosage, mg, type)		

Gelöscht: Request

Information on Remdesivir can be shared with Gilead (please tick box):

Yes

☐

No

☐

Are you in touch with Gilead about Remdesivir?

Yes	☐
No	☐
Other, please explain	

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-provides-recommendations-compassionate-use-remdesivir-covid-19>

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted-conditions-safety-monitoring-addressed_en-2.pdf

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Hydroxy-chloroquine or chloroquine

Product options	Request	Foreseen number of patients to be treated
Tablets with 200 mg hydroxychloroquine sulfate, equivalent to 155 mg base, oral administration.	<u>10.500 tablets (calculation based on the to our knowledge highest dose/longest duration going to be studied : 600mg twice daily for up to 14 days, leading to the need for up to 84 tablets per patient and treatment course ; study NCT04329923)</u>	<u>125.000</u>
Tablets with 250 mg chloroquine		
Solution for injection with 50mg/ml chloroquine ³		
Other – please specify (dosage, mg, type)		

Gelöscht: 510.0500.000

Information on Hydroxy-chloroquine - chloroquine can be shared with relevant companies (please tick box):

Yes

☐

No

☐

Are you in touch with any company producing hydroxyl-chloroquine or chloroquine?

Yes	☐ , please specify which
No	☐
Other, please explain	

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/chloroquine-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa/00000685/201508_en.pdf

Feldfunktion geändert

Kaletra – produced by AbbVie, combining lopinavir and ritonavir

Product options	Request	Foreseen number of patients to be treated
KALETRA 200 mg lopinavir and 50 mg ritonavir tablets		
KALETRA 100 mg lopinavir and 25 mg ritonavir tablets		
KALETRA - oral solution 80 mg lopinavir and 20 mg ritonavir/ml ⁴		
Other – please specify (dosage, mg, type)		

Information on Kaletra can be shared with AbbVie (please tick box):

Yes

☐

No

☐

Are you in touch with Abbvie about Kaletra?

Yes	☐
No	☐
Other, please explain	

⁴ blob:resource://pdf.js/f317bfe4-144b-47b8-b204-159b4363172b?Kaletra%20RCP.pdf

Interferon

Product options –	Request	Foreseen number of patients to be treated
interferon beta -1a		
dosage assumption as per ongoing clinical trial (oral information): 3 doses of 44 mcg/patient – product available: Injection: 44 mcg in 0.5 mL in single-dose prefilled syringe (that is 3 single-dose prefilled syringes per COVID-19 patient)		
interferon beta-1b		
250 microgram/ml, powder and solvent for solution for injection		
single-dose vial containing 0.3 mg, coming with a pre-filled single-use syringe containing 1.2 mL diluent (0.54% Sodium Chloride Solution, USP).		
Other – please specify (dosage, mg, type)		

Information on Interferon can be shared with the relevant companies (please tick box):

Yes ☐

No ☐

Are you in touch with any company producing interferon?

Yes	☐ , please specify which
No	☐
Other, please explain	

NEW

ACTEMRA (Tocilizumab; monoclonal antibodies) produced by ROCHE

Product options	Request (doses)	Foreseen number of patients to be treated
		
Other – please specify (dosage, mg, type)		

Information on Actemra can be shared with Roche (please tick box):

Yes

☐

No

☐

Are you in touch with Roche about Actemra?

Yes	☐
No	☐
Other, please explain	

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
<1@bmg.bund.de>; <11@bmg.bund.de>; 3 BfArM
CC: <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 27.08.2020 13:15:43
Betreff: Bericht: "Remdesivir – Ergebnisse einer klinischen Prüfung"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 27.08.2020

GESCHZ 10-2020-90520

Remdesivir – Ergebnisse einer klinischen Prüfung mit Remdesivir zur Behandlung von mittelschwer erkrankten COVID-19-Patientinnen und -Patienten

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 BMG vom 24.08.2020

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf o. g. Erlass berichten wir wie folgt:

Am 3. Juli 2020 erhielt Remdesivir unter dem Arzneimittelnamen Veklury® durch die Europäische Kommission eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert. Die Zwischenauswertung der in der JAMA Publikation beschriebenen „SIMPLE Moderate Trial“ wurde im Rahmen eines Antrages auf bedingte Zulassung von Remdesivir beurteilt. Hierbei wurde das Ergebnis der Studie aufgrund mehrerer Mängel im Studiendesign (z. B. keine Verblindung, potentielle Subjektivität im primären Endpunkt, potentielle Post-hoc-Anpassung der Primäranalyse) als unklar bewertet. Somit konnten zum damaligen Zeitpunkt keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit bei moderat (mittelschwer) erkrankten COVID-19 Patienten gezogen werden. Folglich besteht bei mittelschwer erkrankten COVID-19 Patienten für Remdesivir keine Zulassung.

Bei der in der JAMA Publikation beschriebenen klinischen Studie („SIMPLE Moderate Trial“), handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Remdesivir Behandlung für 5 Tage oder 10 Tage gegenüber der

Standardversorgung in hospitalisierten Patienten mit moderater COVID-19 Erkrankung untersucht wurde. Es wurden insgesamt 596 hospitalisierte Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion in die Studie eingeschlossen, die eine Sauerstoffsättigung von über 94% bei Raumluft, radiologische Hinweise auf pulmonalen Infiltrate und keine mechanische Beatmung zum Zeitpunkt des Screenings aufwiesen.

Die publizierten Studienergebnisse basieren auf der Endauswertung der gesamten Daten. Die vorliegende Studie GS-US-540-5774 („Simple moderate trial“) lieferte keine eindeutigen Resultate. Es konnte für die 5-Tage Behandlung mit Remdesivir ein statistisch signifikanter Unterschied des klinischen Status am Tag 11 nach Behandlungsbeginn im Vergleich zur Standardversorgung gezeigt werden. Allerdings konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zur Standardversorgung in der Patientengruppe, die 10 Tage Remdesivir erhielten, gezeigt werden. Die Studie hat ihren primären Endpunkt verfehlt, eine statistische Relevanz der 10-Tage Behandlung gegenüber der Standardbehandlung zu zeigen. Es gibt derzeit keine plausible Erklärung dafür, warum eine 10-Tage Behandlung mit Remdesivir zu schlechteren Ergebnissen führt, als eine 5-Tage Behandlung. Das Fehlen eines signifikanten Unterschieds zwischen der 10-Tage Behandlung und der Standardversorgung deutet darauf hin, dass es keine interne Replikation gibt, was zusätzliche Bedenken hinsichtlich der internen Validität des Ergebnisses für die 5-tägige Behandlung aufwirft. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds bleibt somit weiterhin unklar und ist von unsicherer klinischer Bedeutung. Andere explorative Endpunkte, wie eine Verbesserung des klinischen Status, sowie die Zeit bis zu einer Besserung des klinischen Status, Zeit bis zur Genesung und Zeit bis zur Beendigung der Sauerstoffgabe, zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der 5-Tage oder 10-Tage Remdesivir Behandlung und der Standardversorgung. Post-Hoc Analysen des klinischen Status am Tag 14 nach Behandlung zeigen sowohl einen statistisch signifikanten Effekt für die 5-Tage Behandlung, als auch für die 10-Tage Behandlung mit Remdesivir gegenüber der Standardversorgung. Am Tag 28 nach Behandlung konnte gegenüber der Standardversorgung, jedoch kein statistisch signifikanter Effekt für die 5-Tage Behandlung mehr gezeigt werden, während der statistische signifikante Effekt in der 10-Tage Behandlungsgruppe bestehen blieb.

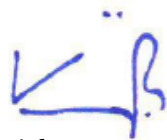
Wie eingangs bereits beschrieben, weist die Studie einige Defizite im Design und den Analysen auf, die es erschweren die Wirksamkeit von Remdesivir bei Patienten mit mittelschwerer COVID-19 Erkrankung zu beurteilen. Das offene Design der Studie mit einem primären Endpunkt, der einen erheblichen Grad der Subjektivität zulässt, die mehrfache Änderung des statistischen Analyseplans inklusive der primären Analyse, die fehlende Adjustierung für Multiplizität, die fehlende Stratifizierung und Verblindung des Studienpersonals, die Verwendung des letzten verfügbaren klinischen Status bei 37 Patienten, für die zu Tag 11 keinen klinischen Status vorlag, sowie die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die eine

wahrscheinliche Wirkung auf SARS-CoV-2 haben, machen diese Studie anfällig für eine Verzerrung des beobachteten Effekts.

Im ursprünglichen Studienprotokoll war die Einnahme von anderen Arzneimitteln, die eine potentielle Wirkung auf SARS-CoV-2 haben, wie bspw. Steroide, Hydroxychloroquin, Lopinavir/Ritonavir, Azithromycin und Tocilizumab, erlaubt, wenn diese als lokaler Standard verwendet wurden. Auch wenn diese Ausnahme nach Angaben der Autoren zu einem späteren Zeitpunkt wieder zurückgenommen wurden, so erhielten doch die Mehrzahl der Remdesivir Patienten eine gleichzeitige Behandlung mit diesen Arzneimitteln (53.8% in der 10 Tage Gruppe, 49.7% in der 5 Tage Gruppe). Somit bleibt unklar, ob bei diesen Patienten die Wirksamkeit auf Remdesivir oder auf eins der anderen Arzneimittel zurückzuführen ist.

Die vorgelegten Daten zur Sicherheit von Remdesivir sind unvollständig und können somit nicht abschließend bewertet werden. Die verfügbaren Daten weisen jedoch darauf hin, dass Remdesivir gut verträglich ist. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Durchfall, Hyperkalämie und Kopfschmerzen. Nebenwirkungen wurden nach den Autoren der Studie häufiger bei den Patienten der 10-Tage Behandlungsgruppe gesehen, als bei Patienten in der 5-Tage Gruppe. Schwerwiegende Amino- und Aspartattransferasen Erhöhungen und Reduktion der Kreatinausscheidung waren häufiger in der 10-Tage Remdesivir Gruppe. Insgesamt brachen etwas mehr Patienten in der 10-Tage Remdesivir Gruppe die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab (4% vs. 2%). Der Grund für die Abbrüche ist nicht bekannt. Zusammengenommen starben neun Patienten in der Studie, zwei in der 10-Tage Remdesivir Gruppe, ein Patient in der 5-Tage Remdesivir Gruppe und vier im Arm mit Standardversorgung.

Zusammenfassend wird der Stellenwert von Remdesivir bei der Behandlung von mittelschwerer COVID-19 Erkrankung, definiert als SpO₂ > 94% und radiologischen Hinweisen auf pulmonale Infiltrate, durch die Publikation der zitierten JAMA-Studie als unverändert angesehen.

i.V. 

Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 27.08.2020

GESCHZ 10-2020-90520

Remdesivir – Ergebnisse einer klinischen Prüfung mit Remdesivir zur Behandlung von mittelschwer erkrankten COVID-19-Patientinnen und -Patienten

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 BMG vom 24.08.2020

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf o. g. Erlass berichten wir wie folgt:

Am 3. Juli 2020 erhielt Remdesivir unter dem Arzneimittelnamen Veklury® durch die Europäische Kommission eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union für die Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, mit einer Pneumonie, die eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erfordert. Die Zwischenauswertung der in der JAMA Publikation beschriebenen „SIMPLE Moderate Trial“ wurde im Rahmen eines Antrages auf bedingte Zulassung von Remdesivir beurteilt. Hierbei wurde das Ergebnis der Studie aufgrund mehrerer Mängel im Studiendesign (z. B. keine Verblindung, potentielle Subjektivität im primären Endpunkt, potentielle Post-hoc-Anpassung der Primäranalyse) als unklar bewertet. Somit konnten zum damaligen Zeitpunkt keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit bei moderat (mittelschwer) erkrankten COVID-19 Patienten gezogen werden. Folglich besteht bei mittelschwer erkrankten COVID-19 Patienten für Remdesivir keine Zulassung.

Bei der in der JAMA Publikation beschriebenen klinischen Studie („SIMPLE Moderate Trial“), handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Remdesivir Behandlung für 5 Tage oder 10 Tage gegenüber der Standardversorgung in hospitalisierten Patienten mit moderater COVID-19 Erkrankung

untersucht wurde. Es wurden insgesamt 596 hospitalisierte Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion in die Studie eingeschlossen, die eine Sauerstoffsättigung von über 94% bei Raumluft, radiologische Hinweise auf pulmonalen Infiltrate und keine mechanische Beatmung zum Zeitpunkt des Screenings aufwiesen.

Die publizierten Studienergebnisse basieren auf der Endauswertung der gesamten Daten. Die vorliegende Studie GS-US-540-5774 („Simple moderate trial“) lieferte keine eindeutigen Resultate. Es konnte für die 5-Tage Behandlung mit Remdesivir ein statistisch signifikanter Unterschied des klinischen Status am Tag 11 nach Behandlungsbeginn im Vergleich zur Standardversorgung gezeigt werden. Allerdings konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zur Standardversorgung in der Patientengruppe, die 10 Tage Remdesivir erhielten, gezeigt werden. Die Studie hat ihren primären Endpunkt verfehlt, eine statistische Relevanz der 10-Tage Behandlung gegenüber der Standardbehandlung zu zeigen. Es gibt derzeit keine plausible Erklärung dafür, warum eine 10-Tage Behandlung mit Remdesivir zu schlechteren Ergebnissen führt, als eine 5-Tage Behandlung. Das Fehlen eines signifikanten Unterschieds zwischen der 10-Tage Behandlung und der Standardversorgung deutet darauf hin, dass es keine interne Replikation gibt, was zusätzliche Bedenken hinsichtlich der internen Validität des Ergebnisses für die 5-tägige Behandlung aufwirft. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds bleibt somit weiterhin unklar und ist von unsicherer klinischer Bedeutung. Andere explorative Endpunkte, wie eine Verbesserung des klinischen Status, sowie die Zeit bis zu einer Besserung des klinischen Status, Zeit bis zur Genesung und Zeit bis zur Beendigung der Sauerstoffgabe, zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der 5-Tage oder 10-Tage Remdesivir Behandlung und der Standardversorgung. Post-Hoc Analysen des klinischen Status am Tag 14 nach Behandlung zeigen sowohl einen statistisch signifikanten Effekt für die 5-Tage Behandlung, als auch für die 10-Tage Behandlung mit Remdesivir gegenüber der Standardversorgung. Am Tag 28 nach Behandlung konnte gegenüber der Standardversorgung, jedoch kein statistisch signifikanter Effekt für die 5-Tage Behandlung mehr gezeigt werden, während der statistische signifikante Effekt in der 10-Tage Behandlungsgruppe bestehen blieb.

Wie eingangs bereits beschrieben, weist die Studie einige Defizite im Design und den Analysen auf, die es erschweren die Wirksamkeit von Remdesivir bei Patienten mit mittelschwerer COVID-19 Erkrankung zu beurteilen. Das offene Design der Studie mit einem primären Endpunkt, der einen erheblichen Grad der Subjektivität zulässt, die mehrfache Änderung des statistischen Analyseplans inklusive der primären Analyse, die fehlende Adjustierung für Multiplizität, die fehlende Stratifizierung und Verblindung des Studienpersonals, die Verwendung des letzten verfügbaren klinischen Status bei 37 Patienten, für die zu Tag 11 keinen klinischen Status vorlag, sowie die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die eine wahrscheinliche Wirkung auf SARS-CoV-2 haben, machen diese Studie anfällig für eine Verzerrung des beobachteten Effekts.

Im ursprünglichen Studienprotokoll war die Einnahme von anderen Arzneimitteln, die eine potentielle Wirkung auf SARS-CoV-2 haben, wie bspw. Steroide, Hydroxychloroquin, Lopinavir/Ritonavir, Azithromycin und Tocilizumab, erlaubt, wenn diese als lokaler Standard verwendet wurden. Auch wenn diese Ausnahme nach Angaben der Autoren zu einem späteren Zeitpunkt wieder zurückgenommen wurden, so erhielten doch die Mehrzahl der Remdesivir Patienten eine gleichzeitige Behandlung mit diesen Arzneimitteln (53.8% in der 10 Tage Gruppe, 49.7% in der 5 Tage Gruppe). Somit bleibt unklar, ob bei diesen Patienten die Wirksamkeit auf Remdesivir oder auf eins der anderen Arzneimittel zurückzuführen ist.

Die vorgelegten Daten zur Sicherheit von Remdesivir sind unvollständig und können somit nicht abschließend bewertet werden. Die verfügbaren Daten weisen jedoch darauf hin, dass Remdesivir gut verträglich ist. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Durchfall, Hyperkalämie und Kopfschmerzen. Nebenwirkungen wurden nach den Autoren der Studie häufiger bei den Patienten der 10-Tage Behandlungsgruppe gesehen, als bei Patienten in der 5-Tage Gruppe. Schwerwiegende Amino- und Aspartattransferasen Erhöhungen und Reduktion der Kreatinausscheidung waren häufiger in der 10-Tage Remdesivir Gruppe. Insgesamt brachen etwas mehr Patienten in der 10-Tage Remdesivir Gruppe die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab (4% vs. 2%). Der Grund für die Abbrüche ist nicht bekannt. Zusammengenommen starben neun Patienten in der Studie, zwei in der 10-Tage Remdesivir Gruppe, ein Patient in der 5-Tage Remdesivir Gruppe und vier im Arm mit Standardversorgung.

Zusammenfassend wird der Stellenwert von Remdesivir bei der Behandlung von mittelschwerer COVID-19 Erkrankung, definiert als SpO₂ > 94% und radiologischen Hinweisen auf pulmonale Infiltrate, durch die Publikation der zitierten JAMA-Studie als unverändert angesehen.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
CC: '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 33 <33@bfarm.de>
Gesendet am: 14.05.2020 17:55:41
Betreff: Bericht: "Remdesivir rolling review EMA - Zeitschiene des Verfahrens"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Prof. Dr. Karl Broich
Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-3219
FAX +49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL leitung@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 14.05.2020
GESCHZ 3.01-2020-71101

Remdesivir rolling review EMA - Zeitschiene des Verfahrens

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 14.05.2020

Berichterstatter/in:

Ein „Rolling-review“-Antrag für Remdesivir wurde von Gilead bereits bei der EMA eingereicht und befindet sich derzeit im "rolling review"-Verfahren. Wir hoffen, in den nächsten Tagen weitere Studiendaten zu erhalten; diese sind für Ende Mai bereits angekündigt. Die Zeitschiene bis Ende dieser Woche und vor dem CHMP-Meeting im Mai ist wie folgt:

Tuesday 5 May	EMA to request SmPC and RMP to GILEAD (done)
Friday 8 May	EMA to request any additional data from FDA during therapeutics cluster TC
Monday 11th	Joint Overview and separate Rapporteurs' reports with different views and LoQs are discussed in the peer-review TC with Rap/Co-Rap and NL peer-reviewer (EMA to organise TC)
Monday late evening or Tuesday 12 May	Circulation of peer reviewed Joint overview and ARS to CHMP with a 48h deadline for responses.
Thursday 14 May	Updated joint overview and reports based on comments received

Friday 15th

extraordinary CHMP depending upon feedback,
questions on safety and efficacy adopted and
transmission of outcome to GILEAD as first RR round

Abhängig von den Antworten, die Gilead zur Verfügung stellt, wäre ggf. eine Zulassung als „conditional approval“ (CMA) nach dem CHMP-Meeting im Mai möglich, dafür muss Gilead allerdings gemäß Information der EMA den bisherigen „rolling-review“-Antrag ändern, da ein „conditional approval“ bisher nicht beantragt wurde.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesministerium für Gesundheit
53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT

Prof. Dr. Karl Broich
Präsident

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 14.05.2020

GESCHZ 3.01-2020-71101

Remdesivir rolling review EMA - Zeitschiene des Verfahrens

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 14.05.2020

Berichterstatter/in:

Ein „Rolling-review“-Antrag für Remdesivir wurde von Gilead bereits bei der EMA eingereicht und befindet sich derzeit im "rolling review"-Verfahren. Wir hoffen, in den nächsten Tagen weitere Studiendaten zu erhalten; diese sind für Ende Mai bereits angekündigt. Die Zeitschiene bis Ende dieser Woche und vor dem CHMP-Meeting im Mai ist wie folgt:

Tuesday 5 May	EMA to request SmPC and RMP to GILEAD (done)
Friday 8 May	EMA to request any additional data from FDA during therapeutics cluster TC
Monday 11th	Joint Overview and separate Rapporteurs' reports with different views and LoQs are discussed in the peer-review TC with Rap/Co-Rap and NL peer-reviewer (EMA to organise TC)
Monday late evening or Tuesday 12 May	Circulation of peer reviewed Joint overview and ARS to CHMP with a 48h deadline for responses.
Thursday 14 May	Updated joint overview and reports based on comments received
Friday 15th	extraordinary CHMP depending upon feedback,

questions on safety and efficacy adopted and transmission of outcome to GILEAD as first RR round

Abhängig von den Antworten, die Gilead zur Verfügung stellt, wäre ggf. eine Zulassung als „conditional approval“ (CMA) nach dem CHMP-Meeting im Mai möglich, dafür muss Gilead allerdings gemäß Information der EMA den bisherigen „rolling-review“-Antrag ändern, da ein „conditional approval“ bisher nicht beantragt wurde.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
CC: '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
Gesendet am: 01.04.2020 17:04:03
Betreff: Bericht: "Resochin (Chloroquin) aus Pakistan Bewertung GMP Konformität"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 01.04.2020

GESCHZ 3.01-2020-61434

Resochin (Chloroquin) aus Pakistan Bewertung GMP Konformität

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 31.03.20

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In der Präsentation der Firma Bayer zu Resochin® 250mg Filmtabletten wurden die Wirkstoffspezifikationen, die Fertigproduktspezifikationen, die Herstellungsformeln, die Herstellungsprozesse und die Hersteller der Hilfsstoffe des europäischen und pakistanischen Produktes miteinander verglichen. Aus diesen Daten ist ersichtlich, dass die quantitative Zusammensetzung der Produkte mit Ausnahme des Filmüberzugs identisch ist (wobei die qualitative Zusammensetzung des Filmüberzuges gleich ist).

Der Herstellungsprozess des pakistanischen Produktes ist nicht identisch mit dem des europäischen Produktes. Die Fertigproduktspezifikationen sind ähnlich bis auf die Gehaltsspezifikation, die im pakistanischen Produkt etwas weiter gefasst ist. In der Wirkstoffspezifikation des pakistanischen Produktes sind keine Verunreinigungen spezifiziert, so dass man keine Aussagen über die toxikologische Unbedenklichkeit des Wirkstoffes im pakistanischen Produkt machen kann.

Basierend auf diesen Daten kann nicht beurteilt werden, inwieweit das pakistanische Produkt die europäischen GMP-Anforderungen erfüllt.

Als Schwerpunkte von GMP sind unter anderem die Anforderungen an die Hygiene, an die Räumlichkeiten, an die Ausrüstung, an Dokumentationen und Kontrollen zu nennen. Zu keinem dieser Aspekte wurden Daten vorgelegt, diese sollten daher nachgereicht werden.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 01.04.2020

GESCHZ 3.01-2020-61434

Resochin (Chloroquin) aus Pakistan Bewertung GMP Konformität

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 31.03.20

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In der Präsentation der Firma Bayer zu Resochin® 250mg Filmtabletten wurden die Wirkstoffspezifikationen, die Fertigproduktspezifikationen, die Herstellungsformeln, die Herstellungsprozesse und die Hersteller der Hilfsstoffe des europäischen und pakistanischen Produktes miteinander verglichen. Aus diesen Daten ist ersichtlich, dass die quantitative Zusammensetzung der Produkte mit Ausnahme des Filmüberzugs identisch ist (wobei die qualitative Zusammensetzung des Filmüberzuges gleich ist).

Der Herstellungsprozess des pakistanischen Produktes ist nicht identisch mit dem des europäischen Produktes. Die Fertigproduktspezifikationen sind ähnlich bis auf die Gehaltsspezifikation, die im pakistanischen Produkt etwas weiter gefasst ist. In der Wirkstoffspezifikation des pakistanischen Produktes sind keine Verunreinigungen spezifiziert, so dass man keine Aussagen über die toxikologische Unbedenklichkeit des Wirkstoffes im pakistanischen Produkt machen kann.

Basierend auf diesen Daten kann nicht beurteilt werden, inwieweit das pakistanische Produkt die europäischen GMP-Anforderungen erfüllt.

Als Schwerpunkte von GMP sind unter anderem die Anforderungen an die Hygiene, an die Räumlichkeiten, an die Ausrüstung, an Dokumentationen und Kontrollen zu nennen. Zu keinem dieser Aspekte wurden Daten vorgelegt, diese sollten daher nachgereicht werden.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '11@bmg.bund.de'
CC: <11@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
<32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 27.02.2020 16:49:07
Betreff: Bericht: "Resochin der Firma Bayer"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 27.02.2020

GESCHZ 3.01-2020-54576

Resochin der Firma Bayer

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 27.02.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Die Aussage

„Nach Mitteilung der Firma Bayer setzt China das Arzneimittel Resochin der Firma Bayer ein, um Patientinnen und Patienten gegen das neue Coronavirus zu behandeln.

Das Arzneimittel sei nicht antiviral, es reduziere aber die Überreaktion des Immunsystems.“
schätzt das BfArM wie folgt ein:

Es liegen uns keine Erkenntnisse vor, ob in China das Arzneimittel „Resochin“ der Firma Bayer eingesetzt wird.

Aus den vergangenen Wochen sind uns zu dem Thema Chloroquin bei Covid-19 bekannt:

1. Publikation zu Ergebnissen aus in vitro-Studien
2. Publikation zu klinischer Wirksamkeit von Chloroquinphosphat bei Covid-19

Ad 1:

Wang M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research (2020)

In der vergleichenden Untersuchung von insgesamt sieben Substanzen in der Zellkultur zeigte sich für einige der getesteten Substanzen eine Inhibition der Virusvermehrung von 2019-nCoV (jetzt als SARS-CoV-2 benannt). Die Ausprägung der antiviralen Aktivität war abhängig vom Anwendungszeitpunkt relativ zur Virusexposition der Zellen. Die Aktivität war am höchsten,

wenn Chloroquin deutlich vor dem Virus zu der Zellkultur gegeben wurde und am geringsten, wenn es ausschließlich nach dem Virus dazu gegeben wurde. Laut den Autoren können die Konzentrationen, die sich in vitro als virushemmend gezeigt haben, auch im Menschen erreicht werden: „The EC₉₀ value of chloroquine against the 2019-nCoV in Vero E6 cells was 6.90 µM, which can be clinically achievable as demonstrated in the plasma of rheumatoid arthritis patients who received 500 mg administration.“ Ob die hier genannten Plasmakonzentrationen denen am vermuteten Wirkort entsprechen, ist derzeit unklar.

Ad 2:

Gao J et al. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. BioScience Trends (Advance Publication); DOI: 10.5582/bst.2020.01047

Nach dieser Publikation (einem „letter“) wurden in China kurzfristig 15 klinische Studien mit Chloroquinphosphat in mehr als 10 Krankenhäusern und mit insgesamt mehr als 100 Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse werden wie folgt beschrieben: “Thus far, results from more than 100 patients have demonstrated that chloroquine phosphate is superior to the control treatment in inhibiting the exacerbation of pneumonia, improving lung imaging findings, promoting a virus negative conversion, and shortening the disease course according to the news briefing.” Zum Sicherheitsprofil wird lediglich beschrieben, dass keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet wurden. Im Weiteren werden im Text Ausführungen zu möglichen Wirkmechanismen von Chloroquin bei Covid-19 gemacht, die jedoch nicht durch entsprechende Untersuchungen belegt sind.

Aus der Veröffentlichung gehen keine Details zum Design der klinischen Studien, der Art der Kontrollen oder dem eingesetzten Therapieregime (Dosis und Dauer der Chloroquingabe) hervor. Auch sind die Charakteristika der in die Studien eingeschlossenen Patienten nicht bekannt (Ein- und Ausschlusskriterien). Insgesamt erfüllt diese Publikation daher nicht die Standards für wissenschaftliches Reporting. Die hierin gemachten Aussagen sind nicht nachvollziehbar und daher sehr kritisch zu hinterfragen.

Eine orientierte Recherche in der Studiendatenbank Clinicaltrials.org ergab keine Hinweise auf klinische Studien mit Chloroquin bei Covid-19. Der Versuch einer Recherche im chinesischen Studienregister war nicht erfolgreich, da die Daten ausschließlich in Chinesisch dargestellt sind.

Zusammenfassende Bewertung:

Nach unserer Einschätzung bedürfen die kürzlich publizierten in-vitro Daten der unabhängigen Bestätigung in weiteren präklinischen und anschließend in kontrollierten klinischen Studien mit engmaschigem Sicherheitsmonitoring der Studienteilnehmer. Bisher sind keine validen Daten

zur klinischen Anwendung von Chloroquin bei Covid-19 publiziert. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Anwendung ist daher als unbekannt zu werten.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 27.02.2020

GESCHZ 3.01-2020-54576

Resochin der Firma Bayer

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 27.02.20

Berichtersteller/in:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Die Aussage

„Nach Mitteilung der Firma Bayer setzt China das Arzneimittel Resochin der Firma Bayer ein, um Patientinnen und Patienten gegen das neue Coronavirus zu behandeln.

Das Arzneimittel sei nicht antiviral, es reduziere aber die Überreaktion des Immunsystems.“
schätzt das BfArM wie folgt ein:

Es liegen uns keine Erkenntnisse vor, ob in China das Arzneimittel „Resochin“ der Firma Bayer eingesetzt wird.

Aus den vergangenen Wochen sind uns zu dem Thema Chloroquin bei Covid-19 bekannt:

1. Publikation zu Ergebnissen aus in vitro-Studien
2. Publikation zu klinischer Wirksamkeit von Chloroquinphosphat bei Covid-19

Ad 1:

Wang M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research (2020)

In der vergleichenden Untersuchung von insgesamt sieben Substanzen in der Zellkultur zeigte sich für einige der getesteten Substanzen eine Inhibition der Virusvermehrung von 2019-nCoV (jetzt als SARS-CoV-2 benannt). Die Ausprägung der antiviralen Aktivität war abhängig vom Anwendungszeitpunkt relativ zur Virusexposition der Zellen. Die Aktivität war am höchsten,

wenn Chloroquin deutlich vor dem Virus zu der Zellkultur gegeben wurde und am geringsten, wenn es ausschließlich nach dem Virus dazu gegeben wurde. Laut den Autoren können die Konzentrationen, die sich in vitro als virushemmend gezeigt haben, auch im Menschen erreicht werden: „The EC₉₀ value of chloroquine against the 2019-nCoV in Vero E6 cells was 6.90 µM, which can be clinically achievable as demonstrated in the plasma of rheumatoid arthritis patients who received 500 mg administration.“ Ob die hier genannten Plasmakonzentrationen denen am vermuteten Wirkort entsprechen, ist derzeit unklar.

Ad 2:

Gao J et al. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. BioScience Trends (Advance Publication); DOI: 10.5582/bst.2020.01047

Nach dieser Publikation (einem „letter“) wurden in China kurzfristig 15 klinische Studien mit Chloroquinphosphat in mehr als 10 Krankenhäusern und mit insgesamt mehr als 100 Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse werden wie folgt beschrieben: “Thus far, results from more than 100 patients have demonstrated that chloroquine phosphate is superior to the control treatment in inhibiting the exacerbation of pneumonia, improving lung imaging findings, promoting a virus negative conversion, and shortening the disease course according to the news briefing.” Zum Sicherheitsprofil wird lediglich beschrieben, dass keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet wurden. Im Weiteren werden im Text Ausführungen zu möglichen Wirkmechanismen von Chloroquin bei Covid-19 gemacht, die jedoch nicht durch entsprechende Untersuchungen belegt sind.

Aus der Veröffentlichung gehen keine Details zum Design der klinischen Studien, der Art der Kontrollen oder dem eingesetzten Therapieregime (Dosis und Dauer der Chloroquingabe) hervor. Auch sind die Charakteristika der in die Studien eingeschlossenen Patienten nicht bekannt (Ein- und Ausschlusskriterien). Insgesamt erfüllt diese Publikation daher nicht die Standards für wissenschaftliches Reporting. Die hierin gemachten Aussagen sind nicht nachvollziehbar und daher sehr kritisch zu hinterfragen.

Eine orientierte Recherche in der Studiendatenbank Clinicaltrials.org ergab keine Hinweise auf klinische Studien mit Chloroquin bei Covid-19. Der Versuch einer Recherche im chinesischen Studienregister war nicht erfolgreich, da die Daten ausschließlich in Chinesisch dargestellt sind.

Zusammenfassende Bewertung:

Nach unserer Einschätzung bedürfen die kürzlich publizierten in-vitro Daten der unabhängigen Bestätigung in weiteren präklinischen und anschließend in kontrollierten klinischen Studien mit engmaschigem Sicherheitsmonitoring der Studienteilnehmer. Bisher sind keine validen Daten

zur klinischen Anwendung von Chloroquin bei Covid-19 publiziert. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Anwendung ist daher als unbekannt zu werten.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '111@bmg.bund.de' <111@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 6 BfArM
CC: <6@bfarm.de>; 33 <33@bfarm.de>; 7 BfArM <7@bfarm.de>;
72 <72@bfarm.de> [REDACTED]
[REDACTED] 76 <76@bfarm.de>
Gesendet am: 19.03.2020 18:53:24
Betreff: Bericht: "Risiken bei der Anwendung von nichtsteroidalen
Antirheumatika (z. B. Ibuprofen) bei SARS-CoV-2-Infektionen"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 19.03.2020

GESCHZ 33-2020-58746

Risiken bei der Anwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Ibuprofen) bei SARS-CoV-2-Infektionen

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 111-41021 vom 18.03.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zu o. g. Erlass nehmen wir wie folgt Stellung:

Wir verweisen zu dieser Thematik auf die aktuelle Veröffentlichung der EMA vom 18.03.2020:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>

Auch aus unserer Sicht gibt es derzeit keine wissenschaftlichen Beweise, die einen Zusammenhang zwischen Ibuprofen und der Verschlechterung von COVID-19 herstellen. Siehe hierzu auch Informationen zu dieser Thematik auf der BfArM-Webseite:

Gibt es gesicherte Erkenntnisse zur Wirkung von Ibuprofen auf die Erkrankung mit dem Coronavirus?

<https://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themendossiers/Coronavirus/Coronavirus.html>

Im Mai 2019 hat der PRAC im Rahmen eines Signalverfahrens mit einer Überprüfung von Ibuprofen und Ketoprofen begonnen, nachdem eine Umfrage der französischen Behörde (ANSM) ergeben hatte, dass Infektionen durch Windpocken (Varizellen) und einige bakterielle Infektionen durch diese Medikamente verschlimmert werden könnten. Vor dem Hintergrund der aktuellen Entwicklung wurde der Zeitplan für das Signalverfahren verkürzt.

Eine Diskussion im PRAC ist jetzt bereits für den April vorgesehen. Im Zusammenhang mit einer neuen Publikation im British Medical Journal (BMJ) zu Ibuprofen vom 17.03.2020 (<https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1086>) wurde von einigen Mitgliedstaaten der Wunsch geäußert, das laufende Signalverfahren weiter zu beschleunigen. In einer ad-hoc-Telefonkonferenz am 18.03.2020 zwischen der EMA und den in das Signalverfahren aktiv involvierten Mitgliedstaaten wurde festgestellt, dass es derzeit keine validen Daten gäbe, die die aktuelle EMA-Empfehlung grundsätzlich ändern könnten. Auch eine weitere Verkürzung des Zeitplans für das ohnehin beschleunigte Signalverfahren würde daran nichts ändern. Das weitere Vorgehen bleibt daher wie oben beschrieben, d. h. das Signal soll im April im PRAC diskutiert werden.

Dem BfArM liegen außerdem Informationen vor, dass in Apotheken vermehrt rezeptfreie Paracetamol-haltige Arzneimittel eingekauft bzw. bevorratet werden. Der Webseite der ANSM ist zu entnehmen, dass in Frankreich mittlerweile Apotheken Paracetamol-haltige Arzneimittel nur noch in engen Grenzen und abhängig von vorhandenen Symptomen rezeptfrei abgeben dürfen. Der Internet-Verkauf von Paracetamol-, Ibuprofen- und ASS-haltigen Arzneimitteln wurde hier ausgesetzt, um ihre Verfügbarkeit zu garantieren:

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/COVID-19-l-ANSM-prend-des-mesures-pour-favoriser-le-bon-usage-du-paracetamol>

Das BfArM weist in diesem Zusammenhang auch darauf hin, dass Paracetamol-haltige Arzneimittel generell ohne ärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden sollten. Insbesondere sollte die Gesamtdosis an Paracetamol bei Erwachsenen maximal 4 g Paracetamol täglich nicht übersteigen. Bei Patienten mit vorgeschädigter Leber oder Einnahme weiterer lebertoxischer Substanzen muss die Dosis reduziert werden. Um das Risiko einer Überdosierung zu verhindern, sollte auch sichergestellt werden, dass nicht andere ebenfalls Paracetamol-haltige Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden. BfArM empfiehlt dringend die in der Packungsbeilage beschriebenen Dosierungsempfehlungen, die Anwendungsdauer, sowie Warnhinweise und Gegenanzeigen zu beachten und sich im Zweifel in der Apotheke oder ärztlich beraten zu lassen.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 19.03.2020

GESCHZ. 33-2020-58746

Risiken bei der Anwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Ibuprofen) bei SARS-CoV-2-Infektionen

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 111-41021 vom 18.03.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zu o. g. Erlass nehmen wir wie folgt Stellung:

Wir verweisen zu dieser Thematik auf die aktuelle Veröffentlichung der EMA vom 18.03.2020:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>

Auch aus unserer Sicht gibt es derzeit keine wissenschaftlichen Beweise, die einen Zusammenhang zwischen Ibuprofen und der Verschlechterung von COVID-19 herstellen. Siehe hierzu auch Informationen zu dieser Thematik auf der BfArM-Webseite:

Gibt es gesicherte Erkenntnisse zur Wirkung von Ibuprofen auf die Erkrankung mit dem Coronavirus?

<https://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themendossiers/Coronavirus/Coronavirus.html>

Im Mai 2019 hat der PRAC im Rahmen eines Signalverfahrens mit einer Überprüfung von Ibuprofen und Ketoprofen begonnen, nachdem eine Umfrage der französischen Behörde (ANSM) ergeben hatte, dass Infektionen durch Windpocken (Varizellen) und einige bakterielle Infektionen durch diese Medikamente verschlimmert werden könnten. Vor dem Hintergrund der aktuellen Entwicklung wurde der Zeitplan für das Signalverfahren verkürzt.

Eine Diskussion im PRAC ist jetzt bereits für den April vorgesehen. Im Zusammenhang mit einer neuen Publikation im British Medical Journal (BMJ) zu Ibuprofen vom 17.03.2020 (<https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1086>) wurde von einigen Mitgliedstaaten der Wunsch geäußert, das laufende Signalverfahren weiter zu beschleunigen. In einer ad-hoc-Telefonkonferenz am 18.03.2020 zwischen der EMA und den in das Signalverfahren aktiv involvierten Mitgliedstaaten wurde festgestellt, dass es derzeit keine validen Daten gäbe, die die aktuelle EMA-Empfehlung grundsätzlich ändern könnten. Auch eine weitere Verkürzung des Zeitplans für das ohnehin beschleunigte Signalverfahren würde daran nichts ändern. Das weitere Vorgehen bleibt daher wie oben beschrieben, d. h. das Signal soll im April im PRAC diskutiert werden.

Dem BfArM liegen außerdem Informationen vor, dass in Apotheken vermehrt rezeptfreie Paracetamol-haltige Arzneimittel eingekauft bzw. bevorratet werden. Der Webseite der ANSM ist zu entnehmen, dass in Frankreich mittlerweile Apotheken Paracetamol-haltige Arzneimittel nur noch in engen Grenzen und abhängig von vorhandenen Symptomen rezeptfrei abgeben dürfen. Der Internet-Verkauf von Paracetamol-, Ibuprofen- und ASS-haltigen Arzneimitteln wurde hier ausgesetzt, um ihre Verfügbarkeit zu garantieren:

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/COVID-19-l-ANSM-prend-des-mesures-pour-favoriser-le-bon-usage-du-paracetamol>

Das BfArM weist in diesem Zusammenhang auch darauf hin, dass Paracetamol-haltige Arzneimittel generell ohne ärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden sollten. Insbesondere sollte die Gesamtdosis an Paracetamol bei Erwachsenen maximal 4 g Paracetamol täglich nicht übersteigen. Bei Patienten mit vorgeschädigter Leber oder Einnahme weiterer lebertoxischer Substanzen muss die Dosis reduziert werden. Um das Risiko einer Überdosierung zu verhindern, sollte auch sichergestellt werden, dass nicht andere ebenfalls Paracetamol-haltige Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden. BfArM empfiehlt dringend die in der Packungsbeilage beschriebenen Dosierungsempfehlungen, die Anwendungsdauer, sowie Warnhinweise und Gegenanzeigen zu beachten und sich im Zweifel in der Apotheke oder ärztlich beraten zu lassen.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '111@bmg.bund.de' <111@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 35
CC: <35@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]@bfarm.de>; 'leitung@rki.de'
<leitung@rki.de>; 'Leitung,' <leitung@pei.de>
Gesendet am: 01.04.2020 10:18:45
Betreff: Bericht: "Risiko SARS-CoV-2-Infektion durch FMT"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 01.04.2020

GESCHZ 3.01-2020-61030

Gem. Bericht RKI-BfArM-PEI Risiko SARS-CoV-2-Infektion durch FMT

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 111-41021 vom 30.03.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Folgende Mitteilung plant das BfArM auf seiner Homepage zu veröffentlichen.

Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer möglichen Übertragung von SARS-CoV-2 durch Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT)

Vor dem Hintergrund der sich rasch ausbreitenden COVID-19-Pandemie, verursacht durch das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2, informiert das BfArM Ärzte, Heilpraktiker und Patienten über Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer möglichen Übertragung von SARS-CoV-2 durch Fäkale Mikrobiota-Transplantationen (FMT, Stuhltransplantation).

Aktuelle wissenschaftliche Publikationen dokumentieren, dass SARS-CoV-2 im Magen-Darm-Trakt des Menschen repliziert, was zu einer Virusbelastung des Stuhls führen kann. Besonders im späteren Infektionsverlauf wurde bei Infizierten über längere Zeit der Rektalabstrich viruspositiv getestet bei gleichzeitig virusnegativen Nasopharynxabstrichen. Die Möglichkeit einer fäkal-oralen Übertragung von SARS-CoV-2 durch ansonsten negativ getestete Stuhlsponder ist deshalb nicht auszuschließen. Valide und hinreichend sensitive Nachweisverfahren für SARS-CoV-2 im Stuhl sind derzeit nicht verfügbar.

Aufgrund des aktuellen Infektionsgeschehens mit SARS-CoV-2 und eines möglichen oral-fäkalen Übertragungswegs sind ab sofort folgende Maßnahme zur Minimierung des Risikos einer Übertragung von SARS-CoV-2 durch FMT einzuhalten:

- Die Gewinnung und Herstellung von FMT sind bis auf Weiteres auszusetzen.
- Eine Behandlung mit FMT – im Rahmen von klinischen Studien oder als individueller Heilversuch – sollte generell ausgesetzt werden. Eine Anwendung von FMT sollte nur im Ausnahmefall bei einer rezidivierenden Infektion mit *Clostridioides difficile* nach Ausschöpfung der alternativen Behandlungsoptionen, wie orale Antibiotika (z.B. Vancomycin, Metronidazol, Fidaxomycin) oder monoklonaler Antikörper (wie z.B. Bezlotoxumab®) durchgeführt werden. Für die Anwendung der FMT in medizinisch begründeten Einzelfällen sollte nur noch auf Stuhlpräparate zurückgegriffen werden, bei welchen der Stuhl vor dem 01.01.2020 gespendet wurde.

Die genannten Maßnahmen reflektieren das aktuelle Pandemiegeschehen und die derzeitige wissenschaftliche Erkenntnislage. Sobald weitere Erkenntnisse hinsichtlich des Vorkommens von SARS-CoV-2 im Stuhl vorliegen und validierte, sensitive Methoden für den Nachweis von SARS-CoV-2 im Stuhl verfügbar sind, werden an dieser Stelle weitere Informationen zur Verfügung gestellt und die Maßnahmen den aktuellen Entwicklungen entsprechend angepasst.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 01.04.2020

GESCHZ 3.01-2020-61030

Gem. Bericht RKI-BfArM-PEI Risiko SARS-CoV-2-Infektion durch FMT

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 111-41021 vom 30.03.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Folgende Mitteilung plant das BfArM auf seiner Homepage zu veröffentlichen.

Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer möglichen Übertragung von SARS-CoV-2 durch Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT)

Vor dem Hintergrund der sich rasch ausbreitenden COVID-19-Pandemie, verursacht durch das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2, informiert das BfArM Ärzte, Heilpraktiker und Patienten über Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer möglichen Übertragung von SARS-CoV-2 durch Fäkale Mikrobiota-Transplantationen (FMT, Stuhltransplantation).

Aktuelle wissenschaftliche Publikationen dokumentieren, dass SARS-CoV-2 im Magen-Darm-Trakt des Menschen repliziert, was zu einer Virusbelastung des Stuhls führen kann. Besonders im späteren Infektionsverlauf wurde bei Infizierten über längere Zeit der Rektalabstrich viruspositiv getestet bei gleichzeitig virusnegativen Nasopharynxabstrichen. Die Möglichkeit einer fäkal-oralen Übertragung von SARS-CoV-2 durch ansonsten negativ getestete Stuhlspenden ist deshalb nicht auszuschließen. Valide und hinreichend sensitive Nachweisverfahren für SARS-CoV-2 im Stuhl sind derzeit nicht verfügbar.

Aufgrund des aktuellen Infektionsgeschehens mit SARS-CoV-2 und eines möglichen oral-fäkalen Übertragungswegs sind ab sofort folgende Maßnahme zur Minimierung des Risikos einer Übertragung von SARS-CoV-2 durch FMT einzuhalten:

- Die Gewinnung und Herstellung von FMT sind bis auf Weiteres auszusetzen.

- Eine Behandlung mit FMT – im Rahmen von klinischen Studien oder als individueller Heilversuch – sollte generell ausgesetzt werden. Eine Anwendung von FMT sollte nur im Ausnahmefall bei einer rezidivierenden Infektion mit *Clostridioides difficile* nach Ausschöpfung der alternativen Behandlungsoptionen, wie orale Antibiotika (z.B. Vancomycin, Metronidazol, Fidaxomycin) oder monoklonaler Antikörper (wie z.B. Bezlotoxumab®) durchgeführt werden. Für die Anwendung der FMT in medizinisch begründeten Einzelfällen sollte nur noch auf Stuhlpräparate zurückgegriffen werden, bei welchen der Stuhl vor dem 01.01.2020 gespendet wurde.

Die genannten Maßnahmen reflektieren das aktuelle Pandemiegeschehen und die derzeitige wissenschaftliche Erkenntnislage. Sobald weitere Erkenntnisse hinsichtlich des Vorkommens von SARS-CoV-2 im Stuhl vorliegen und validierte, sensitive Methoden für den Nachweis von SARS-CoV-2 im Stuhl verfügbar sind, werden an dieser Stelle weitere Informationen zur Verfügung gestellt und die Maßnahmen den aktuellen Entwicklungen entsprechend angepasst.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
<11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
CC: <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 10 BfArM
<10@bfarm.de>; 4 BfArM <4@bfarm.de>; 42
<42@bfarm.de>
Gesendet am: 28.04.2021 17:17:59
Betreff: Bericht:" Schreiben Prof. Dr. Edgar Klose - Corona und
Schutz der Kinder und Jugendlichen, 1,8-Cineol bei COVID-
19""

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 28.04.2021

GESCHZ 10-2021-19875

Schreiben Prof. Dr. Edgar Klose - "Corona und Schutz der Kinder und Jugendlichen, 1,8-Cineol bei COVID-19"

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 27.04.2021

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In einer PrePrint-Publikation von Ende März 2020 schlagen Sharma und Mitarbeiter 1,8-Cineol (Eucalyptol) auf der Basis von Computermulationen als möglichen Wirkstoff gegen SARS-COV-2 vor¹. Zu 1,8-Cineol in der Indikation „COVID-19“ findet sich jedoch nur ein Eintrag in der internationalen Studiendatenbank „clinicaltrials.gov“. Die betreffende Studie, die die Wirkung von 1,8-Cineol auf Riechstörungen nach einer durchgemachten COVID-19-Erkrankung im Vereinigten Königreich und Kanada untersuchen soll, wurde jedoch als zurückgezogen markiert.

Weiterführende Untersuchungen, insbesondere Ergebnisse therapeutischer oder prophylaktischer klinischer Studien, fehlen. Auch verschiedene Übersichtartikel zu COVID-19 und der Therapie mit ätherischen Ölen wie Cineol, in welchen auch der Wissensstand zu 1,8-Cineol zusammengetragen wurde, kommen zu dem Schluss, dass weitere Studien notwendig sind (Asif, et al. 2020; Hensel, et al. 2021; Valussi, et al. 2021^{2,3,4}).

¹ <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0455/v1/download>

² <https://link.springer.com/article/10.1007/s10787-020-00744-0>

³ <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1177-4396>

⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7997686/>

Zu reinen 1,8-Cineol-Präparaten hat das BfArM keine Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung erhalten. Es wurde eine klinische Prüfung mit dem pflanzlichen Arzneimittel „Gelomyrtol“, das u. a. Eukalyptusöl (Hauptbestandteil Cineol) enthält, in der Indikation akutes Lungenversagen (ARDS) bei COVID-19 beantragt und genehmigt (EudraCT-Nr. [2020-003779-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003779-17/DE)⁵). Ergebnisse dieser klinischen Prüfung liegen noch nicht vor.

Zusammengenommen gibt es aus unserer Sicht bisher keine belastbare Evidenz, um von einer Wirksamkeit von 1,8-Cineol gegen SARS-CoV-2 bzw. COVID-19 auszugehen. Zwar sind positive symptomatische Effekte auf die oberen Atemwege aufgrund des sekretolytischen Effekts von Cineol-haltigen Arzneimitteln bei einer symptomatischen COVID-19-Infektion grundsätzlich anzunehmen, ob diese aber zu einem relevanten therapeutischen Effekt in Bezug auf Erkrankungsschwere und Erkrankungsdauer führen, ist unseres Erachtens nicht belegt.



Prof. Dr. Karl Broich

⁵ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003779-17/DE>



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 28.04.2021

GESCHZ 10-2021-19875

Schreiben Prof. Dr. Edgar Klose - "Corona und Schutz der Kinder und Jugendlichen, 1,8-Cineol bei COVID-19"

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 27.04.2021

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In einer PrePrint-Publikation von Ende März 2020 schlagen Sharma und Mitarbeiter 1,8-Cineol (Eucalyptol) auf der Basis von Computermulationen als möglichen Wirkstoff gegen SARS-COV-2 vor¹. Zu 1,8-Cineol in der Indikation „COVID-19“ findet sich jedoch nur ein Eintrag in der internationalen Studiendatenbank „clinicaltrials.gov“. Die betreffende Studie, die die Wirkung von 1,8-Cineol auf Riechstörungen nach einer durchgemachten COVID-19-Erkrankung im Vereinigten Königreich und Kanada untersuchen soll, wurde jedoch als zurückgezogen markiert.

Weiterführende Untersuchungen, insbesondere Ergebnisse therapeutischer oder prophylaktischer klinischer Studien, fehlen. Auch verschiedene Übersichtartikel zu COVID-19 und der Therapie mit ätherischen Ölen wie Cineol, in welchen auch der Wissensstand zu 1,8-Cineol zusammengetragen wurde, kommen zu dem Schluss, dass weitere Studien notwendig sind (Asif, et al. 2020; Hensel, et al. 2021; Valussi, et al. 2021^{2,3,4}).

¹ <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0455/v1/download>

² <https://link.springer.com/article/10.1007/s10787-020-00744-0>

³ <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1177-4396>

⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7997686/>

Zu reinen 1,8-Cineol-Präparaten hat das BfArM keine Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung erhalten. Es wurde eine klinische Prüfung mit dem pflanzlichen Arzneimittel „Gelomyrtol“, das u. a. Eukalyptusöl (Hauptbestandteil Cineol) enthält, in der Indikation akutes Lungenversagen (ARDS) bei COVID-19 beantragt und genehmigt (EudraCT-Nr. [2020-003779-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003779-17/DE)⁵). Ergebnisse dieser klinischen Prüfung liegen noch nicht vor.

Zusammengenommen gibt es aus unserer Sicht bisher keine belastbare Evidenz, um von einer Wirksamkeit von 1,8-Cineol gegen SARS-CoV-2 bzw. COVID-19 auszugehen. Zwar sind positive symptomatische Effekte auf die oberen Atemwege aufgrund des sekretolytischen Effekts von Cineol-halten Arzneimitteln bei einer symptomatischen COVID-19-Infektion grundsätzlich anzunehmen, ob diese aber zu einem relevanten therapeutischen Effekt in Bezug auf Erkrankungsschwere und Erkrankungsdauer führen, ist unseres Erachtens nicht belegt.

Prof. Dr. Karl Broich

⁵ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003779-17/DE>

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
CC: <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
<32@bfarm.de>; 1 BfArM <1@bfarm.de>
Gesendet am: 27.04.2020 16:49:56
Betreff: Bericht: "Schreiben von der A. Ebecke Verfahrenstechnik AG
vom 15.04.2020 zum Thema: Angebot zur Inbetriebnahme
einer Desinfektionsmittelanlage in Deutschland"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-3219
FAX +49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL leitung@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 27.04.2020

GESCHZ 1-2020-66934

Schreiben von der A. Ebecke Verfahrenstechnik AG vom 15.04.2020 zum Thema "Angebot zur Inbetriebnahme einer Desinfektionsmittelanlage in Deutschland"

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 23.04.2020

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zu der Frage hinsichtlich der Einschätzung des Bedarfs an Jodoform und dessen Eignung zur Hände- und Flächendesinfektion berichten wir wie folgt:

Wir bitten um Verständnis, dass in der gesetzten Frist keine umfassende Bewertung möglich ist.

In Deutschland sind derzeit nur zwei Arzneimittel mit Jodoform zugelassen und verkehrsfähig:

- Tamponade 2000, Zul.-Nr. 6745585.00.00, Gaze/Tamponade zur Blutstillung und Desinfektion bei infizierten Wunden nach Zahnextraktion, Wirkstoff: Jodoform, sonstige Bestandteile: Glycerol 85 %, Verbandmull.
- Prof. Dr. Walkhoff's Jodoformpaste, Zul.-Nr. 6524128.00.00, dental angewendete Paste zur temporären Füllung von Wurzelkanälen im Rahmen der Behandlung infizierter Wurzelkanäle mit periapikalen Granulomen, Wirkstoffe: Iodoform, Levomenthol, racemischer Campher, sonstige Bestandteile: leichtes Magnesiumoxid, dickflüssiges Paraffin, Wollwachs, Glycerol 85 %.

Daneben sind mehrere Medizinprodukte (imprägnierte Verbände) mit Arzneimittelanteil Jododorm in Konsultationsverfahren positiv vom BfArM bewertet wurden (z. B. Jodotamp, Jodoformmull, Opraclean Mullbinde mit Jodoform).

Aus der Zusammensetzung und Anwendung der o. g. Arzneimittel und Medizinprodukte mit Arzneimittelanteil lässt sich nach hiesiger Einschätzung eine Eignung dieser Produkte zur Händedesinfektion nicht unmittelbar ableiten. Der Einsatz von Jodoform als Händedesinfektionsmittel ist dem BfArM bisher nicht bekannt. Weitere Unterlagen, Spezifikationen o. ä. lagen dem Schreiben der Firma A. Ebecke Verfahrenstechnik AG nicht bei, so dass keine weitergehende Prüfung vorgenommen werden kann.

Eine toxikologische Bewertung des Wirkstoffs Jodoform konnte kurzfristig nicht vorgenommen werden. Sofern der Bedarf besteht, könnte eine nachgereicht werden.

Weiterhin möchten wir darauf hinweisen, dass ein Wirkstoff normalerweise nicht in Reinform, sondern im Rahmen einer geeigneten Formulierung zur Desinfektion angewendet wird und dies bei der Prüfung der Eignung von Jodoform als Händedesinfektionsmittel zwingend mit einbezogen werden muss.

Für Flächendesinfektionsmittel ist nicht das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, sondern die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) zuständig.

i.V. K.B.

Prof. Dr. Karl Broich



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-3219
FAX +49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL leitung@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 27.04.2020

GESCHZ 1-2020-66934

Schreiben von der A. Ebecke Verfahrenstechnik AG vom 15.04.2020 zum Thema "Angebot zur Inbetriebnahme einer Desinfektionsmittelanlage in Deutschland"

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 23.04.2020

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zu der Frage hinsichtlich der Einschätzung des Bedarfs an Jodoform und dessen Eignung zur Hände- und Flächendesinfektion berichten wir wie folgt:

Wir bitten um Verständnis, dass in der gesetzten Frist keine umfassende Bewertung möglich ist.

In Deutschland sind derzeit nur zwei Arzneimittel mit Jodoform zugelassen und verkehrsfähig:

- Tamponade 2000, Zul.-Nr. 6745585.00.00, Gaze/Tamponade zur Blutstillung und Desinfektion bei infizierten Wunden nach Zahnextraktion, Wirkstoff: Jodoform, sonstige Bestandteile: Glycerol 85 %, Verbandmull.
- Prof. Dr. Walkhoff's Jodoformpaste, Zul.-Nr. 6524128.00.00, dental angewendete Paste zur temporären Füllung von Wurzelkanälen im Rahmen der Behandlung infizierter Wurzelkanäle mit periapikalen Granulomen, Wirkstoffe: Iodoform, Levomenthol, racemischer Campher, sonstige Bestandteile: leichtes Magnesiumoxid, dickflüssiges Paraffin, Wollwachs, Glycerol 85 %.

Daneben sind mehrere Medizinprodukte (imprägnierte Verbände) mit Arzneimittelanteil Jododorm in Konsultationsverfahren positiv vom BfArM bewertet wurden (z. B. Jodotamp, Jodoformmull, Opraclean Mullbinde mit Jodoform).

Aus der Zusammensetzung und Anwendung der o. g. Arzneimittel und Medizinprodukte mit Arzneimittelanteil lässt sich nach hiesiger Einschätzung eine Eignung dieser Produkte zur Händedesinfektion nicht unmittelbar ableiten. Der Einsatz von Jodoform als Händedesinfektionsmittel ist dem BfArM bisher nicht bekannt. Weitere Unterlagen, Spezifikationen o. ä. lagen dem Schreiben der Firma A. Ebecke Verfahrenstechnik AG nicht bei, so dass keine weitergehende Prüfung vorgenommen werden kann.

Eine toxikologische Bewertung des Wirkstoffs Jodoform konnte kurzfristig nicht vorgenommen werden. Sofern der Bedarf besteht, könnte eine nachgereicht werden.

Weiterhin möchten wir darauf hinweisen, dass ein Wirkstoff normalerweise nicht in Reinform, sondern im Rahmen einer geeigneten Formulierung zur Desinfektion angewendet wird und dies bei der Prüfung der Eignung von Jodoform als Händedesinfektionsmittel zwingend mit einbezogen werden muss.

Für Flächendesinfektionsmittel ist nicht das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, sondern die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) zuständig.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
CC: <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 10 BfArM
<10@bfarm.de>
Gesendet am: 16.04.2021 18:03:55
Betreff: Bericht: "Schriftliche Fragen Nr. 4/159 + 4/160 MdB Stefan Keuter (AfD): Ivermectin bei COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 16.04.2021

GESCHZ 10-2021-17418

Schriftliche Fragen Nr. 4/159 + 4/160 MdB Stefan Keuter (AfD): Ivermectin bei COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 16.04.21

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dem BfArM wurde derzeit weder ein Antrag auf Zulassung, Zulassungserweiterung, noch Genehmigung einer klinischen Prüfung zu Ivermectin in der Indikation SARS-CoV-2-Injektion bzw. COVID-19 eingereicht.

Das BfArM hat zu Ivermectin oral die Firma Infectopharm bereits zweimal schriftlich am 23. Oktober 2020 und am 16. April 2021 und einmal in einem Beratungsgespräch am 4. März 2021 wissenschaftlich beraten. Im Gespräch am 4. März kündigte Infectopharm einen Zulassungsantrag an, der allerdings bisher nicht beim BfArM eingegangen ist. Stattdessen gab es nur die schriftliche Anfrage, ob auch eine Zulassung mit Auflagen in einer nationalen Indikationserweiterung nach § 28 AMG möglich sei. Nach interner fachlicher und juristischer Beratung haben wir uns zu den Erfolgsaussichten skeptisch gegenüber dem Antragsteller geäußert (siehe Schreiben in der Anlage).

Weiterhin fand am Montag, den 12. April 2021, ein Beratungsgespräch mit der Firma HIWI Pharma zur klinischen Entwicklung von Ivermectin in nasaler Formulierung in der Indikation COVID-19 statt. Die Firma steht aber noch ganz am Beginn der Entwicklung ihres nasalen Ivermectin-Produkts.

Aus hiesiger Sicht liegen auch keine substantiell neuen Daten zu Ivermectin in der Indikation COVID-19 vor. Es wurden weiter teils positive Ergebnisse aus suboptimalen Studien sowie negative Ergebnisse aus anderen Studien berichtet. Die letzte, qualitativ bessere Studie von López-Mendia, publiziert am 4. März 2021 in JAMA, zeigte ein negatives Ergebnis (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389>).

Die Aufnahme von Ivermectin in den PRICNIPLE Trial ist trotz anderslautender Medienberichte noch nicht erfolgt.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'K. Broich', with a stylized flourish at the end.

Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 16.04.2021

GESCHZ 10-2021-17418

Schriftliche Fragen Nr. 4/159 + 4/160 MdB Stefan Keuter (AfD): Ivermectin bei COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 16.04.21

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dem BfArM wurde derzeit weder ein Antrag auf Zulassung, Zulassungserweiterung, noch Genehmigung einer klinischen Prüfung zu Ivermectin in der Indikation SARS-CoV-2-Injektion bzw. COVID-19 eingereicht.

Das BfArM hat zu Ivermectin oral die Firma Infectopharm bereits zweimal schriftlich am 23. Oktober 2020 und am 16. April 2021 und einmal in einem Beratungsgespräch am 4. März 2021 wissenschaftlich beraten. Im Gespräch am 4. März kündigte Infectopharm einen Zulassungsantrag an, der allerdings bisher nicht beim BfArM eingegangen ist. Stattdessen gab es nur die schriftliche Anfrage, ob auch eine Zulassung mit Auflagen in einer nationalen Indikationserweiterung nach § 28 AMG möglich sei. Nach interner fachlicher und juristischer Beratung haben wir uns zu den Erfolgsaussichten skeptisch gegenüber dem Antragsteller geäußert (siehe Schreiben in der Anlage).

Weiterhin fand am Montag, den 12. April 2021, ein Beratungsgespräch mit der Firma HIWI Pharma zur klinischen Entwicklung von Ivermectin in nasaler Formulierung in der Indikation COVID-19 statt. Die Firma steht aber noch ganz am Beginn der Entwicklung ihres nasalen Ivermectin-Produkts.

Aus hiesiger Sicht liegen auch keine substantiell neuen Daten zu Ivermectin in der Indikation COVID-19 vor. Es wurden weiter teils positive Ergebnisse aus suboptimalen Studien sowie negative Ergebnisse aus anderen Studien berichtet. Die letzte, qualitativ bessere Studie von López-Mendia, publiziert am 4. März 2021 in JAMA, zeigte ein negatives Ergebnis (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389>).

Die Aufnahme von Ivermectin in den PRICNIPLE Trial ist trotz anderslautender Medienberichte noch nicht erfolgt.

Prof. Dr. Karl Broich

St.-Z.:	St.-Z.:	St.-Z.:	St.-Z.:
Datum:	Datum:	Datum:	Datum:

Schriftliche Stellungnahme

Antragsteller: **Pädia GmbH**

Arzneilich wirksamer Bestandteil: **Ivermectin (COVID-19)**

Gegenstand der Beratung: Ivermectin Tabletten -Zulassung zur Post-Expositionsprophylaxe von Covid-19 Erkrankungen mit Auflagen

Antragsdatum: 09.03.2021

Frage 1

Im Rahmen unseres Telefonats mit dem BfArM vom 05.03.2021 u.a. mit Frau Winterscheid, Herrn Dr. Lilienthal und Frau Dr. Lehnert hatten wir die Möglichkeit, uns über die jeweilige Sicht der Datenlage zu Ivermectin bei COVID-19 Erkrankungen auszutauschen. Dafür möchten wir uns noch einmal herzlich bedanken.

Wir hatten Sie in dem Telefonat über die von uns geplanten nächsten Schritte informiert; Sie hatten Ihre Bedenken dagegen deutlich geäußert. Wir wollen Ihre Bedenken aufnehmen und unsere nächsten Schritte entsprechend anpassen. Dabei stellt sich uns eine verfahrenstechnische Frage.

Vorab kurz der Hintergrund:

Zumindest für einen engen Bereich der Prophylaxe (Post-Expositionsprophylaxe bei Haushaltskontakten symptomatischer Covid-19 Patienten) gibt es hinreichende Anhaltspunkte (wenn evtl. auch keine abschließende Evidenz), dass Ivermectin die Übertragungsrate deutlich reduzieren kann. Das wäre von großem therapeutischen Wert, da die Übertragungswahrscheinlichkeit von SARS-CoV-2 in Haushalten besonders hoch ist und so z.B. in Hotspots Infektionsketten gestoppt und Neuerkrankungen verhindert werden könnten. Das öffentliche Interesse an einer solchen therapeutischen Möglichkeit ist daher hoch.

Damit sind u.E. alle Voraussetzungen des § 28 (3) AMG erfüllt. Dort heißt es, dass eine Zulassung unter Auflage ergänzender Prüfungen für Arzneimittel gerechtfertigt ist, wenn hinreichende Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass das Arzneimittel einen großen therapeutischen Wert haben kann und deshalb ein öffentliches Interesse an seinem unverzüglichen Inverkehrbringen besteht.

Wir werden daher die Zulassung von Ivermectin zur Post-Expositionsprophylaxe bei Haushaltskontakten symptomatischer Covid-19 Patienten beantragen. Gleichzeitig werden wir das BfArM bitten, wegen des großen therapeutischen Werts und dem hohen öffentlichen Interesse die Zulassung unter der Auflage einer klinischen Studie gemäß § 28 (3) AMG zu erteilen. Sie wissen, dass wir diese Studie ohnehin geplant hatten, um die bereits vorliegenden Hinweise für dieses Anwendungsgebiet abschließend zu belegen. Selbstverständlich werden wir Sie für die beauftragte Studie um ein Beratungsgespräch bitten.



Jetzt unsere verfahrenstechnische Frage:

Besteht die Möglichkeit einer Zulassung mit der Auflage weiterer Prüfungen gemäß § 28 (3) AMG ausschließlich bei Neuzulassungen oder auch bei einer Variation, wenn für ein bereits zugelassenes Arzneimittel eine neue Indikation beantragt wird?

Unsere Einschätzung:

§ 28 AMG regelt, dass die Bundesoberbehörde Zulassungen mit Auflagen verbinden kann. Aus dem Wortlaut des Gesetzes ergibt sich uns nicht, dass diese Auflagenbefugnis ausschließlich bei Neuzulassungen ausgeübt werden kann. Wir gehen daher davon aus, dass die Bundesoberbehörde auch bei einer Indikationserweiterung per Variation zu einer solchen Auflage berechtigt ist.

BfArM Position:

Die Anwendung von § 28 Absatz 3 AMG entspricht nicht der Praxis des BfArM. Angesichts des Wortlauts und der systematischen Stellung von § 28 im AMG bestehen erhebliche Zweifel, ob § 28 Absatz 3 AMG auch im Rahmen von Variations angewendet werden könnte. Jedenfalls aber wären die materiellen Voraussetzungen für eine Anwendung von § 28 Absatz 3 AMG im Rahmen einer Variation dieselben wie bei einer Anwendung im Rahmen eines Zulassungsverfahrens.

Diese materiellen Voraussetzungen für § 28 Absatz 3 AMG sind im vorliegenden Fall derzeit nicht erfüllt; § 28 Absatz 3 AMG sieht nur die Vorlage „weiterer“ klinischer Unterlagen vor. Das BfArM sieht nach derzeitigem Kenntnis keine hinreichenden Anhaltspunkte dafür, dass das Arzneimittel einen großen therapeutischen Wert in der Indikation „zur Post-Expositionsprophylaxe bei Haushaltskontakten symptomatischer Covid-19 Patienten“ haben kann und daher ein öffentliches Interesse an seinem unverzüglichen Inverkehrbringen besteht. Die bisher publizierten Studien sind von niedriger methodischer Qualität und in ihren Ergebnissen teilweise widersprüchlich. Wie bereits in der Videokonferenz am 04. März 2021 erläutert, ist eine Zulassung, welche ausschließlich auf bibliographischen Daten (sprich ausschließlich auf wissenschaftlicher Literatur) basiert in der angestrebten COVID-19-Indikation nicht möglich. Die Vorlage von Ergebnissen aus klinischen Studien ist eine unabdingbare Voraussetzung. Wissenschaftliche Literatur kann als supportive Datenquelle genutzt werden. Wir weisen in diesem Zusammenhang vorsorglich daraufhin, dass die Bioäquivalenz der in der Literatur verwendeten Ivermectin-Präparate zu dem Produkt des Antragsstellers nachgewiesen werden muss.

Diese Bewertung wäre gleichermaßen bei der Anwendung von § 28 Absatz 3 AMG im Rahmen einer Variation zur Aufnahme der o.g. Indikation zugrunde zu legen.

Bonn, 27. August 2025

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
'11 BMG' <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; [REDACTED]
CC: [REDACTED]@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED] Buchholz@bfarm.de>; 10 BfArM
<10@bfarm.de>; 63 <63@bfarm.de>; 6 BfArM
<6@bfarm.de>
Gesendet am: 02.11.2020 15:33:18
Betreff: Bericht: "Scientific Advice Projekte zur Entwicklung von
Arzneimitteln gegen COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 02.11.2020

GESCHZ 64-2020-103710

Scientific Advice Projekte zur Entwicklung von Arzneimitteln gegen COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 22.10.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In dem Erlass wird um Information gebeten, ob dem BfArM aus dem Scientific Advice Projekte zur Entwicklung von Arzneimitteln gegen COVID-19 bekannt sind, die grundsätzlich für eine Förderung durch das BMG infrage kommen.

Kriterien, die für die Beurteilung der Förderungswürdigkeit zugrunde zu legen sind, werden in dem Erlass nicht genannt. In Ermangelung dessen geht das BfArM davon aus, dass eine grundsätzliche Förderungswürdigkeit wenigstens voraussetzt, dass angesichts der hier bekannten Daten und nach der wissenschaftlichen Expertise des BfArM zumindest eine gewisse Plausibilität für eine Wirksamkeit bei Erkrankungen mit Covid-19 besteht. Die nachfolgend genannten und auf den Zuständigkeitsbereich des BfArM beschränkten Projekte weisen nach hiesiger Einschätzung eine solche Plausibilität auf, weil es *hinreichende* Daten gibt, die zum Zeitpunkt der jeweiligen wissenschaftlichen Beratung/des Scientific Advice *die weitere Entwicklung für Prophylaxe beziehungsweise Therapie von COVID-19 nachvollziehbar* erscheinen ließen.

Bei der vorgenommenen Auswahl geht das BfArM außerdem davon aus, dass mit fortschreitender Entwicklung eines Arzneimittels die Wirksamkeit und Sicherheit besser einschätzbar sind, ein Förderungsbedarf nach Abschluss der konfirmatorischen Studien jedoch in der Regel nicht mehr gegeben ist.

Advice	Antragsteller	Wirkstoff (Wirkstoffgruppe/Wirkmechanismus)	BfArM Kommentar
Potenzielle Förderungswürdigkeit			
National	APTARION biotech AG	AON-D21 (Complement C5a inhibitor)	deutsches Unternehmen
National	Atriva Therapeutics GmbH	ATR-002 (MEK inhibitor)	deutsches Unternehmen
National	Novaliq GmbH	Iodine (topical antiviral disinfectant)	deutsches Unternehmen
National	SynAirgen plc	SNG001(inhaled IFN- β)	britisches Unternehmen
National	AspiAir GmbH	D,L-Lysinacetylsalicylat (inhaled LASAG)	deutsches Unternehmen
National	Granzer Consulting für TACTiC Consortium	Tamol (viral protease inhibitor)	US-Konsortium
EMA	Amgen Limited	Apremilast, AMG 407 (PDE4 inhibitor)	US-Unternehmen
EMA	Boehringer Ingelheim International GmbH	BI 764198 (TRPC6 inhibitor)	deutsches Unternehmen
EMA	OncoImmune	CD24Fc (siglec agonist)	Kein Scientific Advice, aber Vorstellung der Daten seitens der Firma bei der ETF*, US Unternehmen
EMA	Merck Healthcare KGaA	M5049 (TLR7/8-inhibitor)	deutsches Unternehmen
EMA	Merck Sharp & Dohme (Europe), Inc.	MK-4482 (antiviral)	US-Unternehmen
EMA	UNION THERAPEUTICS A/S	Niclosamide, UNI911 intranasal spray /inhalation (antiparasitic/immunomodulator(?))	Wirkstoff für andere Indikation zugelassen, dänisches Unternehmen
EMA	Dompé	Raloxifene (selective estrogenic receptor modulator)	Wirkstoff für andere Indikation zugelassen, italienisches Unternehmen

Keine Förderungswürdigkeit			
National	Universitätsklinikum Ulm	Ribavirin, Heparin, Darunavir/Ritonavir, Hydroxychloroquin (anticoagulant, antiviral, antiparasitic/immunomodulator)	Aktualität unklar
National	Charité Research Organisation	Camostat (attachment inhibition (?)) and Niclosamide (antiparasitic / immunomodulator(?))	Aktualität unklar
National	Kaleido Biosciences, Inc.	KB109 (microbiome approach)	Keine ausreichende Datenlage
National	PTC Therapeutics International Limited	PTC-299 (DHODH inhibitor)	Keine ausreichende Datenlage
National	Photolase Europe Ltd.	Photolase® System	keine relevante Daten vorhanden
National	Universitätsklinikum Freiburg	E64D (Aloxistatin) (cysteine protease inhibitor)	Keine ausreichende Datenlage
National	Glatt Pharmaceutical Services	Cannabidiol	Keine ausreichende Datenlage
National	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH	Alteplase	Produkt bereits verfügbar
National	Teutopharma GmbH	Cystus Pandalis®	Keine ausreichende Datenlage
National	G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG	GeloMyrtol® forte	Keine ausreichende Datenlage
National	Pädia GmbH	Ivermectin	Keine ausreichende Datenlage
National	Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH	Dexamethason	Bereits zugelassen zur Therapie von COVID-19 (pos. CHMP Votum im Rahmen eines Art. 5 (3) Verfahren)
EMA	BCN Peptides S.A.	A64-DP (peptide aptamer)	Keine ausreichende Datenlage
EMA	ACOM S.p.A.	Copper (64Cu) chloride	Keine ausreichende Datenlage
EMA	Auramed	dsRNA (antiviral/immunomodulator(?))	Keine ausreichende Datenlage

EMA	Farmak International Holding GmbH	Enisamium, FAV00B (antiviral)	Keine ausreichende Datenlage
EMA	VENUS PHARMA GMBH	L-arginine, VRP-033	Keine ausreichende Datenlage
EMA	Thirty Respiratory Ltd	Nitric Oxide, RESP301	Keine ausreichende Datenlage
EMA	Pfizer Europe MA EEIG	PF-07304814 (virus protease inhibitor)	Sehr früh in der Entwicklung
EMA	Renibus Therapeutics, Inc.	RBT-9 (stannous protoporphyrin [SnPP])	Keine ausreichende Datenlage

*EMA pandemic Task Force (COVID-ETF)

Aus wissenschaftlich-regulatorischer Sicht sind aus Sicht des BfArM in der Gesamtschau der bisher verfügbaren Daten insbesondere CD24Fc, LASAG, MK-4482, SGN001 und Tamol als förderwürdig zu nennen. Hier liegen plausible Informationen zu den möglichen Wirkmechanismen, interessante Daten aus *in-vitro* bzw. *in-vivo* präklinischen und/oder ersten klinischen Untersuchungen vor.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 02.11.2020

GESCHZ 64-2020-103710

Scientific Advice Projekte zur Entwicklung von Arzneimitteln gegen COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 22.10.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In dem Erlass wird um Information gebeten, ob dem BfArM aus dem Scientific Advice Projekte zur Entwicklung von Arzneimitteln gegen COVID-19 bekannt sind, die grundsätzlich für eine Förderung durch das BMG infrage kommen.

Kriterien, die für die Beurteilung der Förderungswürdigkeit zugrunde zu legen sind, werden in dem Erlass nicht genannt. In Ermangelung dessen geht das BfArM davon aus, dass eine grundsätzliche Förderungswürdigkeit wenigstens voraussetzt, dass angesichts der hier bekannten Daten und nach der wissenschaftlichen Expertise des BfArM zumindest eine gewisse Plausibilität für eine Wirksamkeit bei Erkrankungen mit Covid-19 besteht. Die nachfolgend genannten und auf den Zuständigkeitsbereich des BfArM beschränkten Projekte weisen nach hiesiger Einschätzung eine solche Plausibilität auf, weil es *hinreichende* Daten gibt, die zum Zeitpunkt der jeweiligen wissenschaftlichen Beratung/des Scientific Advice *die weitere Entwicklung für Prophylaxe beziehungsweise Therapie von COVID-19 nachvollziehbar* erscheinen ließen.

Bei der vorgenommenen Auswahl geht das BfArM außerdem davon aus, dass mit fortschreiten der Entwicklung eines Arzneimittels die Wirksamkeit und Sicherheit besser einschätzbar sind, ein Förderungsbedarf nach Abschluss der konfirmatorischen Studien jedoch in der Regel nicht mehr gegeben ist.

Advice	Antragsteller	Wirkstoff (Wirkstoffgrup-	BfArM Kommen-
--------	---------------	---------------------------	---------------

		pe/Wirkmechanismus)	tar
Potenzielle Förderungswürdigkeit			
National	APTARION biotech AG	AON-D21 (Complement C5a inhibitor)	deutsches Unternehmen
National	Atriva Therapeutics GmbH	ATR-002 (MEK inhibitor)	deutsches Unternehmen
National	Novaliq GmbH	Iodine (topical antiviral disinfectant)	deutsches Unternehmen
National	SynAirgen plc	SNG001(inhaled IFN- β)	britisches Unternehmen
National	AspiAir GmbH	D,L-Lysinacetylsalicylat (inhaled LASAG)	deutsches Unternehmen
National	Granzer Consulting für TACtIC Consortium	Tamol (viral protease inhibitor)	US-Konsortium
EMA	Amgen Limited	Apremilast, AMG 407 (PDE4 inhibitor)	US-Unternehmen
EMA	Boehringer Ingelheim International GmbH	BI 764198 (TRPC6 inhibitor)	deutsches Unternehmen
EMA	OncoImmune	CD24Fc (siglec agonist)	Kein Scientific Advice, aber Vorstellung der Daten seitens der Firma bei der ETF*, US Unternehmen
EMA	Merck Healthcare KGaA	M5049 (TLR7/8-inhibitor)	deutsches Unternehmen
EMA	Merck Sharp & Dohme (Europe), Inc.	MK-4482 (antiviral)	US-Unternehmen
EMA	UNION THERAPEUTICS A/S	Niclosamide, UNI911 intranasal spray /inhalation (antiparasitic/immunomodulator(?))	Wirkstoff für andere Indikation zugelassen, dänisches Unternehmen
EMA	Dompé	Raloxifene (selective estrogenic receptor modulator)	Wirkstoff für andere Indikation zugelassen, italienisches Unternehmen
Keine Förderungswürdigkeit			

National	Universitätsklinikum Ulm	Ribavirin, Heparin, Darunavir/Ritonavir, Hydroxychloroquin (anticoagulant, antiviral, antiparasitic/immunomodulator)	Aktualität unklar
National	Charité Research Organisation	Camostat (attachment inhibition (?)) and Niclosamide (antiparasitic / immunomodulator(?))	Aktualität unklar
National	Kaleido Biosciences, Inc.	KB109 (microbiome approach)	Keine ausreichende Datenlage
National	PTC Therapeutics International Limited	PTC-299 (DHODH inhibitor)	Keine ausreichende Datenlage
National	Photolase Europe Ltd.	Photolase® System	keine relevante Daten vorhanden
National	Universitätsklinikum Freiburg	E64D (Aloxistatin) (cysteine protease inhibitor)	Keine ausreichende Datenlage
National	Glatt Pharmaceutical Services	Cannabidiol	Keine ausreichende Datenlage
National	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH	Alteplase	Produkt bereits verfügbar
National	Teutopharma GmbH	Cystus Pandalis®	Keine ausreichende Datenlage
National	G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG	GeloMyrtol® forte	Keine ausreichende Datenlage
National	Pädia GmbH	Ivermectin	Keine ausreichende Datenlage
National	Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH	Dexamethason	Bereits zugelassen zur Therapie von COVID-19 (pos. CHMP Votum im Rahmen eines Art. 5 (3) Verfahren)
EMA	BCN Peptides S.A.	A64-DP (peptide aptamer)	Keine ausreichende Datenlage
EMA	ACOM S.p.A.	Copper (64Cu) chloride	Keine ausreichende Datenlage
EMA	Auramed	dsRNA (antiviral/immunomodulator(?))	Keine ausreichende Datenlage
EMA	Farmak International Holding GmbH	Enisamium, FAV00B (antiviral)	Keine ausreichende Datenlage

EMA	VENUS PHARMA GMBH	L-arginine, VRP-033	Keine ausreichende Datenlage
EMA	Thirty Respiratory Ltd	Nitric Oxide, RESP301	Keine ausreichende Datenlage
EMA	Pfizer Europe MA EEIG	PF-07304814 (virus protease inhibitor)	Sehr früh in der Entwicklung
EMA	Renibus Therapeutics, Inc.	RBT-9 (stannous protoporphyrin [SnPP])	Keine ausreichende Datenlage

*EMA pandemic Task Force (COVID-ETF)

Aus wissenschaftlich-regulatorischer Sicht sind aus Sicht des BfArM in der Gesamtschau der bisher verfügbaren Daten insbesondere CD24Fc, LASAG, MK-4482, SGN001 und Tamol als förderwürdig zu nennen. Hier liegen plausible Informationen zu den möglichen Wirkmechanismen, interessante Daten aus *in-vitro* bzw. *in-vivo* präklinischen und/oder ersten klinischen Untersuchungen vor.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '111@bmg.bund.de' <111@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 10 BfArM
CC: <10@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 72 <72@bfarm.de>; 7
BfArM <7@bfarm.de>; 34 <34@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 23.12.2020 10:02:06
Betreff: Bericht: "SSRI Antidepressiva im Zusammenhang mit der
Behandlung von COVID 19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Kar Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de

c. Medicinal Product Reaction Report (# Individual Cases or Adverse Reactions)

Indications	All Indications	Product Indications	All Product Indications	Patient Medical History	All Patient Medical History	ROA	All ROA	All Form	All Form	All Dose	All Dose	All Positive Rechallenge	All Positive Rechallenge							
Reaction SOC							Reaction PT					All								
Grand Total												1,132								
Blood and lymphatic system disorders							Agranulocytosis					6								
							Anaemia					2								
							Anaemia neonatal					1								
							Disseminated intravascular coagulation					1								
							Eosinophilia					2								
							Granulocytopenia					3								
							Haemolysis					1								
							Haemolytic anaemia					1								
							Haemorrhagic diathesis					2								
							Haemorrhagic disorder					1								
							Hyperchromic anaemia					1								
							Hypereosinophilic syndrome					2								
							Increased tendency to bruise					1								
							Leukocytosis					5								
							Leukopenia					14								
							Lymphocytosis					1								
							Methaemoglobinaemia					1								
							Myelosuppression					2								
							Neutropenia					8								
							Pancytopenia					1								
							Red blood cell abnormality					1								
							Splenomegaly					1								
							Thrombocytopenia					11								
Cardiac disorders							Angina pectoris					4								
							Aortic valve incompetence					1								
							Arrhythmia					8								
							Atrial fibrillation					2								
							Atrioventricular block					1								
							Atrioventricular block first degree					3								
							Atrioventricular block second degree					1								
							Bradycardia					10								
							Bradycardia neonatal					1								
							Bundle branch block					1								
							Bundle branch block left					3								
							Bundle branch block right					1								
							Cardiac arrest					6								
							Cardiac disorder					4								
							Cardiac failure					2								
							Cardiac failure chronic					1								
							Cardiac valve sclerosis					1								
							Cardiogenic shock					1								
							Cardiovascular disorder					5								
							Cardiovascular insufficiency					1								
							Coronary artery disease					1								
							Extrasystoles					5								
							Foetal heart rate deceleration abnormality					1								
							Long QT syndrome					2								
							Myocardial infarction					2								
							Palpitations					11								
							Pericardial effusion					1								
							Pulmonary valve incompetence					1								
							Sinoatrial block					1								
							Sinus arrhythmia					1								
							Sinus bradycardia					3								
							Sinus tachycardia					2								
							Stress cardiomyopathy					1								
							Supraventricular extrasystoles					1								
							Supraventricular tachycardia					3								
							Tachycardia					47								
							Torsade de pointes					5								
							Tricuspid valve incompetence					1								
							Trifascicular block					1								
							Ventricular extrasystoles					2								
							Ventricular fibrillation					5								
							Ventricular tachyarrhythmia					1								
							Ventricular tachycardia					2								
Congenital, familial and genetic disorders							Anal atresia					1								
							Androgen insensitivity syndrome					1								
							Aorta hypoplasia					1								
							Arnold-Chiari malformation					1								
							Atrial septal defect					13								
							Cleft lip					1								
							Congenital aortic valve incompetence					1								
							Congenital aortic valve stenosis					2								
							Congenital central nervous system anomaly					1								
							Developmental hip dysplasia					1								
							Dolichocolon					1								
							Double outlet right ventricle					1								
							Epidermolysis bullosa					1								
							Haemangioma congenital					2								
							Hypospadias					3								
							Ileal atresia					1								
							Kidney malformation					1								
							Low set ears					1								
							Microcephaly					1								
							Myotonic dystrophy					1								
							Newborn persistent pulmonary hypertension					1								
							Oesophageal atresia					1								
							Patent ductus arteriosus					6								
							Pelvic kidney					1								
							Polydactyly					1								
							Potter's syndrome					2								
							Pulmonary hypoplasia					1								
							Pyloric stenosis					2								
							Renal aplasia					1								
							Renal dysplasia					1								
							Spina bifida					1								
							Talipes					1								
							Teratogenicity					1								
							Transposition of the great vessels					2								
							VACTERL syndrome					1								
							Ventricular septal defect					4								
							Ear and labyrinth disorders							Deafness					2	
														Ear discomfort					2	
														Exostosis of external ear canal					1	
														Hyperacusis					1	
														Inner ear disorder					1	
														Sudden hearing loss					1	
														Tinnitus					6	
Vertigo					3															
Endocrine disorders														Antidiuretic hormone abnormality					1	
														Endocrine disorder					1	
							Hyperprolactinaemia					2								
							Hypogonadism male					1								
							Hypothalamo-pituitary disorder					1								
							Inappropriate antidiuretic hormone secretion					2								
							Post 5-alpha-reductase inhibitor syndrome					2								
							Thyroiditis					2								
							Eye disorders							Accommodation disorder					2	
														Blepharospasm					1	
Diplopia					2															
Dry eye					2															
Dyschromatopsia					1															
Eye haemorrhage					1															
Eye pain					1															
Eyelid oedema					2															
Gaze palsy					1															
Glaucoma					1															
Iridocyclitis					1															
Miosis					4															
Mydriasis					10															
Ocular discomfort					1															
Ocular hypertension					2															
Oculogynic crisis					12															
Papilloedema					1															
Periorbital oedema					1															
Retinopathy of prematurity					1															
Strabismus					1															
Ulcerative keratitis					1															
Vision blurred					3															
Visual acuity reduced					1															
Visual impairment					12															
Gastrointestinal disorders							Abdominal discomfort					10								
							Abdominal distension					2								
							Abdominal pain					14								
							Abdominal pain lower					1								

Reaction SOC	Reaction PT	All
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain upper	14
	Abnormal faeces	1
	Anal haemorrhage	2
	Aphthous ulcer	2
	Colitis	2
	Constipation	5
	Crohn's disease	1
	Diarrhoea	23
	Dry mouth	10
	Dyspepsia	4
	Dysphagia	5
	Eructation	2
	Faeces discoloured	1
	Faeces hard	1
	Flatulence	5
	Gastritis	2
	Gastritis haemorrhagic	1
	Gastrointestinal disorder	2
	Gastrointestinal haemorrhage	4
	Gastrointestinal motility disorder	1
	Gastrointestinal sounds abnormal	6
	Gastroesophageal reflux disease	3
	Gingival recession	1
	Glossitis	1
	Glossodynia	1
	Haematochezia	3
	Haemorrhoids	2
	Ileus	2
	Inflammatory bowel disease	1
	Inguinal hernia	1
	Intra-abdominal haemorrhage	1
	Irritable bowel syndrome	1
	Lip swelling	1
	Melaena	2
	Mouth haemorrhage	1
	Nausea	71
	Odynophagia	1
	Oedema mouth	1
	Oesophageal irritation	2
	Oesophageal pain	1
	Oesophagitis	1
	Pancreatitis	6
	Pancreatitis acute	4
	Proctitis	1
	Retching	3
	Salivary hypersecretion	3
	Terminal ileitis	1
	Tongue discomfort	2
	Tongue movement disturbance	1
	Tooth demineralisation	1
	Tooth discolouration	1
	Tooth disorder	1
	Vomiting	48
General disorders and administration site conditions	Adverse drug reaction	1
	Adverse event	1
	Alcohol interaction	1
	Asthenia	11
	Calcinosis	1
	Chest discomfort	3
	Chills	3
	Chronic fatigue syndrome	1
	Concomitant disease aggravated	1
	Condition aggravated	5
	Crying	3
	Death	4
	Death neonatal	1
	Developmental delay	2
	Discomfort	1
	Disease progression	1
	Disease recurrence	1
	Drug ineffective	21
	Drug interaction	47
	Drug intolerance	4
	Drug withdrawal syndrome	6
	Drug withdrawal syndrome neonatal	7
	Fatigue	61
	Feeling abnormal	6
	Feeling cold	3
	Feeling drunk	1
	Feeling hot	3
	Feeling jittery	3
	Food interaction	1
	Gait disturbance	7
	General physical health deterioration	4
	Generalised oedema	1
	Granuloma	1
	Hunger	1
	Hyperthermia	3
	Hyperthermia malignant	1
	Hypothermia	1
	Ill-defined disorder	1
	Inflammation	2
	Influenza like illness	3
	Malaise	8
	Mucosal dryness	3
	No adverse event	6
	Oedema	5
	Oedema peripheral	9
	Pain	6
	Performance status decreased	1
	Peripheral swelling	1
	Pyrexia	13
	Rebound effect	1
	Sensation of blood flow	1
	Sluggishness	1
	Sudden death	3
	Swelling	1
	Swelling face	1
	Systemic inflammatory response syndrome	1
	Temperature regulation disorder	1
	Therapeutic product effect decreased	1
	Therapeutic product effect incomplete	1
	Therapeutic response decreased	2
	Therapeutic response unexpected	2
	Treatment noncompliance	1
	Withdrawal syndrome	8
Hepatobiliary disorders	Autoimmune hepatitis	1
	Cholestasis	1
	Drug-induced liver injury	1
	Hepatic cirrhosis	1
	Hepatic function abnormal	5
	Hepatic steatosis	2
	Hepatitis	1
	Hyperbilirubinaemia	2
	Hyperbilirubinaemia neonatal	2
	Jaundice	1
	Liver disorder	1
Immune system disorders	Liver injury	1
	Anaphylactic reaction	2
	Anaphylactic shock	1
	Anaphylactoid reaction	1
	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	1
	Hypersensitivity	6
	Immune system disorder	1
Infections and infestations	Multiple allergies	1
	Abscess	1
	Amniotic infection syndrome of Blane	1
	Aspergillus infection	1
	Bacterial disease carrier	1
	Balanitis candida	1
	Bronchitis	3
	Clostridial infection	1
	Conjunctivitis	3
	Cystitis	1
	Fungal sepsis	1
	Gastrointestinal infection	1
	Genital herpes	1
	Gingivitis	1
	Herpes simplex	1
	Impetigo	1
	Infection	3
	Influenza	1
	Laryngitis	2

Reaction SOC	Reaction PT	All
	Mastitis	1
	Oral fungal infection	1
	Otitis externa	1
	Periodontitis	1
	Pertussis	1
	Pharyngitis	3
	Pneumonia	4
	Rhinitis	1
	Sepsis	2
	Sinusitis	2
	Tonsillitis	1
	Tooth abscess	1
	Toxoplasmosis	1
	Upper respiratory tract infection	2
	Urinary tract infection	3
	Vulvovaginal mycotic infection	1
Injury, poisoning and procedural complications	Accidental exposure to product	3
	Accidental overdose	1
	Alcohol poisoning	5
	Ankle fracture	1
	Cardiac septal defect residual shunt	1
	Chemical burn of respiratory tract	1
	Contusion	2
	Epicondylitis	2
	Exposure during pregnancy	23
	Fall	9
	Foetal exposure during pregnancy	13
	Foetal exposure timing unspecified	2
	Foot fracture	1
	Foreign body in throat	3
	Fracture	1
	Fractured sacrum	1
	Heat stroke	2
	Humerus fracture	1
	Inappropriate schedule of product administration	1
	Incorrect dosage administered	1
	Incorrect dose administered	1
	Incorrect route of product administration	1
	Injury	1
	Intentional overdose	107
	Intentional product misuse	3
	Joint injury	1
	Ligament sprain	1
	Limb injury	2
	Maternal exposure during pregnancy	4
	Maternal exposure timing unspecified	1
	Medication error	6
	Meniscus injury	1
	Muscle rupture	1
	Off label use	3
	Overdose	27
	Paternal exposure timing unspecified	1
	Poisoning	2
	Post procedural haemorrhage	1
	Product administration error	2
	Product dose omission issue	2
	Product monitoring error	1
	Product use complaint	2
	Product use in unapproved indication	1
	Product use issue	3
	Reactive gastropathy	1
	Road traffic accident	1
	Scar	1
	Skin laceration	1
	Tooth fracture	1
	Toxicity to various agents	12
	Underdose	1
	Wrong technique in product usage process	1
Investigations	Alanine aminotransferase increased	11
	Alpha 2 globulin decreased	1
	Amniotic fluid volume decreased	1
	Antidepressant drug level above therapeutic	1
	Antidepressant drug level increased	2
	Aspartate aminotransferase increased	12
	Blood alcohol increased	1
	Blood aldosterone increased	1
	Blood alkaline phosphatase increased	5
	Blood bilirubin increased	3
	Blood bilirubin unconjugated increased	1
	Blood catecholamines increased	1
	Blood creatine phosphokinase MB	1
	Blood creatine phosphokinase abnormal	1
	Blood creatine phosphokinase increased	16
	Blood creatinine increased	2
	Blood fibrinogen increased	2
	Blood glucose decreased	1
	Blood glucose increased	2
	Blood immunoglobulin A decreased	2
	Blood immunoglobulin G decreased	2
	Blood immunoglobulin M decreased	2
	Blood lactate dehydrogenase increased	4
	Blood luteinising hormone decreased	1
	Blood pressure abnormal	1
	Blood pressure decreased	6
	Blood pressure diastolic decreased	1
	Blood pressure increased	6
	Blood pressure systolic decreased	1
	Blood pressure systolic increased	1
	Blood prolactin increased	5
	Body height decreased	1
	C-reactive protein increased	2
	CSF test abnormal	1
	Cortisol increased	1
	Creatinine urine decreased	1
	Dehydroepiandrosterone decreased	1
	Drug level	2
	Drug level decreased	2
	Drug level increased	7
	Drug specific antibody present	1
	Electrocardiogram QT prolonged	25
	Electrocardiogram abnormal	4
	Electroencephalogram abnormal	2
	Faecal calprotectin	1
	Foetal heart rate abnormal	2
	Foetal monitoring abnormal	1
	Free androgen index decreased	1
	Free prostate-specific antigen increased	1
	Gamma-glutamyltransferase increased	8
	Haemoglobin decreased	2
	Head circumference abnormal	1
	Heart rate decreased	1
	Heart rate increased	2
	Hepatic enzyme abnormal	1
	Hepatic enzyme increased	6
	Laboratory test abnormal	1
	Lipase increased	2
	Liver function test abnormal	3
	Liver function test increased	3
	Lymphocyte percentage increased	1
	Oxygen saturation decreased	1
	Platelet count decreased	2
	Platelet count increased	1
	Prostatic specific antigen increased	2
	Prothrombin level increased	1
	Prothrombin time prolonged	1
	Pulse abnormal	1
	Pulse absent	1
	Renin increased	1
	Respiratory rate increased	1
	Serum serotonin increased	1
	Sex hormone binding globulin decreased	1
	Stool analysis abnormal	1
	Thyroid hormones increased	1
	Thyroxine free increased	1
	Transaminases increased	3
	Tri-iodothyronine free increased	1
	Urine amphetamine	1
	Urine calcium/creatinine ratio increased	1
	Urine phosphorus decreased	1
	Weight decreased	2
	Weight increased	26
Metabolism and nutrition disorders	pH body fluid abnormal	1
	Abnormal loss of weight	1

Reaction SOC	Reaction PT	All
Metabolism and nutrition disorders	Acidosis	3
	Appetite disorder	2
	Body fat disorder	1
	Cachexia	1
	Decreased appetite	12
	Diabetes mellitus	1
	Failure to thrive	1
	Fluid retention	1
	Food craving	1
	Hyperglycaemia	1
	Hypocalcaemia	1
	Hypoglycaemia	1
	Hypoglycaemia neonatal	2
	Hypokalaemia	5
	Hyponatraemia	12
	Increased appetite	1
	Iron deficiency	1
	Lactose intolerance	1
	Lipoedema	1
	Magnesium deficiency	1
	Malnutrition	1
	Metabolic acidosis	5
	Obesity	1
	Overweight	4
	Polydipsia	2
	Poor feeding infant	1
	Tetany	1
	Vitamin D deficiency	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	10
	Arthritis	1
	Arthropathy	2
	Back pain	1
	Bone disorder	1
	Bone erosion	1
	Bone pain	1
	Compartment syndrome	2
	Finger deformity	1
	Foot deformity	1
	Growth retardation	1
	Haemarthrosis	1
	Head deformity	1
	Hypertonia neonatal	3
	Hypotonia neonatal	1
	Intervertebral disc degeneration	1
	Joint swelling	1
	Juvenile idiopathic arthritis	1
	Limb discomfort	1
	Lordosis	1
	Muscle atrophy	1
	Muscle disorder	1
	Muscle rigidity	1
	Muscle spasms	9
	Muscle tightness	1
	Muscle twitching	8
	Muscular weakness	5
	Musculoskeletal stiffness	4
	Myalgia	7
	Myopathy	3
	Myosclerosis	1
	Neck pain	3
	Osteochondrosis	1
	Osteoporosis	2
	Pain in extremity	4
	Pain in jaw	1
	Patellofemoral pain syndrome	1
	Plica syndrome	1
	Polymyositis	1
	Posture abnormal	1
	Retrognathia	1
	Rhabdomyolysis	8
	Scleroderma	1
	Spinal osteoarthritis	1
	Synovial cyst	1
	Tendon pain	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Anogenital warts	1
	Breast cancer	1
	Fibroma	1
	Haemangioma	1
	Lipoma	1
	Melanocytic naevus	1
	Metastases to peritoneum	1
	Myelodysplastic syndrome	2
	Pituitary tumour benign	1
	Seborrheic keratosis	1
	Skin papilloma	1
	Squamous cell carcinoma of skin	1
	Viral acanthoma	1
Nervous system disorders	Ageusia	1
	Agitation neonatal	4
	Akathisia	12
	Altered state of consciousness	4
	Amnesia	2
	Anosmia	1
	Aphasia	2
	Areflexia	1
	Ataxia	4
	Aura	1
	Autonomic nervous system imbalance	1
	Balance disorder	3
	Brain injury	1
	Brain stem infarction	1
	Carpal tunnel syndrome	1
	Cerebral disorder	1
	Cerebral infarction	2
	Cerebrovascular accident	1
	Cervicobrachial syndrome	2
	Cognitive disorder	4
	Cogwheel rigidity	1
	Coma	15
	Coordination abnormal	2
	Dementia	2
	Depressed level of consciousness	12
	Disturbance in attention	9
	Dizziness	40
	Dysarthria	1
	Dyskinesia	8
	Dystonia	2
	Encephalopathy	1
	Epilepsy	5
	Extrapyrmidal disorder	6
	Formication	1
	Generalised tonic-clonic seizure	12
	Haemorrhage intracranial	1
	Head discomfort	1
	Headache	27
	Hemiparesis	1
	Hydrocephalus	2
	Hyperkinesia	2
	Hyperreflexia	3
	Hypertonia	4
	Hypoaesthesia	5
	Hypogeusia	1
	Hypokinesia	3
	Hyporeflexia	1
	Hyporesponsive to stimuli	1
	Hypotonia	5
	Intention tremor	1
	Intracranial pressure increased	1
	Intraventricular haemorrhage	1
	Intraventricular haemorrhage neonatal	1
	Lethargy	2
	Loss of consciousness	17
	Memory impairment	11
	Mental impairment	2
	Migraine	4
	Motor developmental delay	1
	Motor dysfunction	1
	Multiple sclerosis relapse	1
	Muscle contractions involuntary	1
	Myoclonus	11
	Nerve compression	1
	Nervous system disorder	1
	Neuroleptic malignant syndrome	3

Reaction SOC	Reaction PT	All
	Neuropathy peripheral	1
	Orthostatic intolerance	1
	Osmotic demyelination syndrome	1
	Paraesthesia	12
	Paralysis	1
	Parkinson's disease	5
	Parkinsonian gait	1
	Parkinsonism	3
	Parosmia	1
	Polyneuropathy	1
	Poor quality sleep	2
	Presyncope	2
	Progressive bulbar palsy	1
	Psychomotor hyperactivity	4
	Radiculopathy	2
	Reduced facial expression	2
	Restless legs syndrome	11
	Sedation	1
	Seizure	23
	Sensory disturbance	2
	Sensory loss	2
	Serotonin syndrome	25
	Slow response to stimuli	2
	Somnolence	83
	Speech disorder	5
	Stupor	2
	Subdural hygroma	1
	Syncope	10
	Tardive dyskinesia	3
	Tongue biting	1
	Transient ischaemic attack	1
	Tremor	23
	Tremor neonatal	1
	Unresponsive to stimuli	1
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Abortion	3
	Abortion missed	3
	Abortion spontaneous	3
	Breech presentation	1
	Cervical incompetence	2
	Foetal death	3
	Foetal distress syndrome	1
	Foetal growth restriction	2
	HELLP syndrome	1
	Large for dates baby	1
	Neonatal disorder	2
	Normal newborn	3
	Oligohydramnios	1
	Placental insufficiency	1
	Pre-eclampsia	2
	Pregnancy	1
	Pregnancy on oral contraceptive	2
	Premature baby	9
	Premature delivery	1
	Premature labour	1
	Premature rupture of membranes	2
	Small for dates baby	7
	Stillbirth	1
Product issues	Product coating issue	1
	Product physical issue	2
	Product quality issue	2
	Product size issue	1
	Product solubility abnormal	1
	Product substitution issue	5
	Product taste abnormal	8
Psychiatric disorders	Abnormal behaviour	3
	Abnormal dreams	5
	Adjustment disorder	2
	Affect lability	1
	Aggression	13
	Agitation	21
	Anger	1
	Anhedonia	3
	Anorgasmia	2
	Antisocial behaviour	1
	Anxiety	20
	Anxiety disorder	3
	Apathy	4
	Borderline personality disorder	1
	Bradyphrenia	2
	Bruxism	1
	Bulimia nervosa	1
	Completed suicide	15
	Confusional state	17
	Daydreaming	1
	Delirium	13
	Delusion	4
	Delusional perception	1
	Dependence	1
	Depersonalisation/derealisation disorder	4
	Depressed mood	4
	Depression	22
	Depressive symptom	1
	Disorientation	6
	Dissociation	1
	Dissociative disorder	7
	Disturbance in sexual arousal	6
	Disturbance in social behaviour	1
	Drug abuse	26
	Drug dependence	1
	Dysphemia	2
	Eating disorder	2
	Emotional disorder	2
	Emotional distress	1
	Euphoric mood	4
	Fear	3
	Fear of crowded places	1
	Female orgasmic disorder	4
	Hallucination	6
	Hallucination, auditory	1
	Hallucination, visual	5
	Hallucinations, mixed	1
	Hypomania	3
	Illness anxiety disorder	1
	Illusion	2
	Impulsive behaviour	1
	Indifference	2
	Initial insomnia	6
	Insomnia	5
	Irritability	3
	Libido decreased	7
	Libido disorder	2
	Listless	2
	Loss of libido	9
	Male orgasmic disorder	2
	Mania	6
	Mental disorder	5
	Middle insomnia	3
	Mood altered	1
	Mood swings	2
	Negative thoughts	2
	Nervousness	15
	Neurosis	1
	Nightmare	6
	Obsessive-compulsive disorder	4
	Obsessive-compulsive symptom	1
	Panic attack	7
	Panic disorder	1
	Panic reaction	2
	Personality change	5
	Personality disorder	2
	Phobia	2
	Procedural anxiety	1
	Psychiatric symptom	1
	Psychomotor retardation	1
	Psychopathic personality	1
	Psychotic disorder	3
	Rapid eye movement sleep behaviour disorder	1
	Restlessness	32
	Schizophrenia	2
	Selective eating disorder	3
	Self-induced vomiting	1
	Self-injurious ideation	1
	Sleep disorder	25

Reaction SOC	Reaction PT	All
Psychiatric disorders	Social anxiety disorder	1
	Social avoidant behaviour	2
	Somatic symptom disorder	2
	Somnambulism	2
	Sopor	11
	Stress	3
	Suicidal behaviour	4
	Suicidal ideation	25
	Suicide attempt	137
	Tension	6
	Thinking abnormal	2
	Tic	3
	Time perception altered	1
	Violence-related symptom	1
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	3
	Chromaturia	1
	Dysuria	2
	Glomerulonephritis acute	1
	Haematuria	1
	Incontinence	1
	Kidney congestion	1
	Micturition disorder	1
	Micturition urgency	3
	Nocturia	1
	Pollakiuria	3
	Polyuria	1
	Renal failure	1
	Urinary hesitation	3
	Urinary incontinence	2
	Urinary retention	7
	Urine odour abnormal	1
Reproductive system and breast disorders	Amenorrhoea	2
	Balanoposthitis	1
	Breast discharge	1
	Breast pain	2
	Ejaculation disorder	2
	Erectile dysfunction	11
	Female sexual arousal disorder	1
	Galactorrhoea	7
	Genital cyst	1
	Genital haemorrhage	2
	Genital hypoesthesia	2
	Genital pain	1
	Genital swelling	1
	Gynaecomastia	4
	Haematospermia	1
	Male sexual dysfunction	2
	Menstrual disorder	3
	Metrorrhagia	1
	Nipple pain	1
	Ovarian cyst	2
	Prostatic calcification	1
	Sexual dysfunction	6
	Testicular microthiasis	1
	Vaginal haemorrhage	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Acute respiratory distress syndrome	2
	Alveolitis	4
	Asphyxia	1
	Aspiration	2
	Asthma	2
	Atelectasis neonatal	1
	Bronchospasm	1
	Cough	2
	Cyanosis neonatal	2
	Dyspnoea	13
	Epistaxis	7
	Hiccups	1
	Hyperventilation	2
	Interstitial lung disease	3
	Lung infiltration	1
	Nasal dryness	1
	Neonatal asphyxia	1
	Neonatal hypoxia	2
	Neonatal respiratory distress	5
	Neonatal respiratory distress syndrome	2
	Obstructive airways disorder	1
	Oropharyngeal pain	3
	Pharyngeal swelling	2
	Pleural effusion	2
	Pneumonia aspiration	1
	Pulmonary artery stenosis	2
	Pulmonary embolism	1
	Pulmonary fibrosis	4
	Pulmonary oedema	4
	Pulmonary sarcoidosis	1
	Respiratory arrest	1
	Respiratory depression	1
	Respiratory disorder neonatal	5
	Respiratory distress	6
	Respiratory failure	4
	Restrictive pulmonary disease	1
	Rhinitis allergic	1
	Sleep apnoea syndrome	1
	Throat tightness	2
	Yawning	5
Skin and subcutaneous tissue disorders	Acne	4
	Actinic keratosis	1
	Alopecia	8
	Angioedema	7
	Blister	2
	Dermal cyst	2
	Dermatitis allergic	3
	Dermatitis atopic	1
	Dermatitis bullous	1
	Dermatitis contact	1
	Dry skin	2
	Dyshidrotic eczema	2
	Ecchymosis	3
	Eczema	4
	Erythema	7
	Erythema multiforme	1
	Granuloma annulare	1
	Hair texture abnormal	1
	Hand dermatitis	1
	Hirsutism	1
	Hyperhidrosis	24
	Hypersensitivity vasculitis	1
	Intertrigo	1
	Mechanical urticaria	1
	Melanocytic hyperplasia	1
	Night sweats	2
	Pain of skin	1
	Papule	1
	Pemphigoid	2
	Petechiae	2
	Photosensitivity reaction	2
	Piloerection	1
	Pruritus	18
	Psoriasis	2
	Rash	15
	Rash papular	2
	Rash pruritic	1
	Rosacea	2
	Skin atrophy	1
	Skin burning sensation	5
	Skin discolouration	2
	Skin disorder	3
	Skin erosion	1
	Skin fissures	1
	Skin haemorrhage	1
	Skin hypertrophy	1
	Skin indentation	1
	Skin necrosis	1
	Stevens-Johnson syndrome	1
	Toxic epidermal necrolysis	1
	Urticaria	11
Social circumstances	Alcohol use	1
	Denture wearer	1
	Homicide	2
	Loss of personal independence in daily activities	1
	Walking aid user	1
Surgical and medical procedures	Caesarean section	2
	Chelation therapy	1

Reaction SOC	Reaction PT	All
Surgical and medical procedures	Endotracheal intubation	2
	Gastrostomy	1
	Hospitalisation	3
	Mechanical ventilation	1
	Tooth extraction	1
Vascular disorders	Blood pressure fluctuation	3
	Circulatory collapse	12
	Cyanosis	1
	Deep vein thrombosis	1
	Diastolic hypotension	2
	Flushing	6
	Haematoma	9
	Haemorrhage	6
	Hot flush	6
	Hypertension	13
	Hypertensive crisis	4
	Hypotension	20
	Pallor	3
	Peripheral vascular disorder	1
	Peripheral venous disease	1
	Shock	1
	Shock symptom	1
	Systolic hypertension	1
	Thrombosis	2
	Vasculitis	2
	Venous thrombosis	1



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 23.12.2020

3.01-2020-112749

SSRI Antidepressiva im Zusammenhang mit der Behandlung von COVID 19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 111-41021/SSRI vom 04.12.20

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]

Die „Kommission für Verstöße der Psychiatrie gegen Menschenrechte Deutschland e.V. (KVPM)“, eine Unterorganisation der „Scientology-Organisation (SO)“ (<https://www.verfassungsschutz-bw.de/Lde/Startseite/Arbeitsfelder/Staatlicher+Kinderklau+KVPM+wird+wieder+aktiv>) stellt die Forderung, dass SSRI Antidepressiva wie Fluoxetin nicht zur Behandlung von COVID-19 zum Einsatz gebracht werden sollen.

Hintergrund sind Publikationen bezüglich eines Repurposing von bereits zugelassenen Medikamenten für die Therapie von COVID-19 - in diesem Fall Fluoxetin - das in „in vitro“ Experimenten eine Inhibition des SARS-CoV-2-Virus gezeigt hat (1). Forscher der Universität Münster konnten weiterhin zeigen, dass Fluoxetin durch die Inhibition der sauren Sphingomyelinase (FIASMA) den Viruseintritt und die Virusausbreitung in einem *in vitro* SARS-CoV-2-Zellkulturmodell hemmt (2).

Gegen diese „Neu-Ausrichtung“ von Fluoxetin werden drei Forderungen vorgebracht, zu denen wir im folgenden Stellung beziehen:

Forderung 1:

Studien, die bereits zugelassene/ auf dem Markt befindliche Psychopharmaka wie Fluoxetin als "Lösung" zur "Behandlung" für die Covid-19 Erkrankung untersuchen bzw. vorschlagen, dürfen weder finanziell noch sonst wie gefördert werden.

Ein Schwerpunkt der Arbeit des BfArM ist die Zulassung von Fertigarzneimitteln auf der Grundlage des Arzneimittelgesetzes, die Erfassung und Bewertung von Arzneimittel- und Medizinprodukt Risiken und die Überwachung des Betäubungsmittelverkehrs. Finanzielle Förderung von Studien fällt nicht in den Aufgabenbereich des BfArM. Bisher sind im BfArM keine Anträge auf klinische Prüfungen oder Beratungsanträge zu SSRIs bei COVID-19 eingegangen. Ebenso gab es keine Anträge auf Rapid Scientific Advice zu SSRIs bei COVID-19 bei der EMA. Zurzeit wird Fluoxetin in zwei uns bekannten klinischen Studien zur Behandlung von COVID-19 untersucht, keine davon in Deutschland.

Forderung 2:

Dies gilt für Studien zur Grundlagenforschung wie auch für klinische Studien, da bereits vorab bekannt ist, dass ein potentieller Nutzen für SARS-CoV-2-infizierte Patienten in keinem Verhältnis zu den erwiesenen schweren Nebenwirkungen dieser bekannten Psychopharmaka steht. Die Erfahrungen aus der psychiatrischen Praxis haben gezeigt, dass die Nebenwirkungen psychiatrischer Mittel in jedem Fall außer Verhältnis zum erhofften Nutzen einer solchen Behandlung stünden. Es gilt der ärztliche Grundsatz "primum nihil nocere" ("vor allem nicht schaden").

Bei allen in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln, einschließlich der Antidepressiva vom Typ SSRI, handelt es sich um verschreibungspflichtige Arzneimittel, bei denen ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegt. Sie werden grundsätzlich entsprechend der zum jeweiligen Zeitpunkt der Zulassung aktuellen Fassung des Arzneimittelgesetzes (AMG) von der zuständigen Zulassungsbehörde auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geprüft. Die zugrundeliegenden Studien werden im Einklang mit den zum Zeitpunkt ihrer Durchführung jeweils gültigen wissenschaftlichen und rechtlichen Vorgaben durchgeführt. Alle Informationen und Hinweise, die für die sichere Anwendung eines Arzneimittels erforderlich sind, werden in der Packungsbeilage und Fachinformation zusammengestellt und informieren somit transparent über den aktuellen Erkenntnisstand zu dem Arzneimittel.

Das Arzneimittelgesetz sieht vor, dass auch nach der Zulassung eines Arzneimittels die Erfahrungen bei seiner Anwendung fortlaufend und systematisch gesammelt und ausgewertet werden. Dies geschieht sowohl auf nationaler wie auch auf europäischer Ebene. Entsprechend dieser Vorgaben wird die Sicherheit von Antidepressiva nach der Zulassung fortlaufend überwacht und die Produktinformationen dem aktuellen Erkenntnisstand angepasst. Auch hierbei werden Daten aus klinischen Studien umfassend berücksichtigt.

Forderung 3:

Untersuchung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von Fluoxetin, die u. a. beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in der UAW-Datenbank dokumentiert sind. Ein Widerruf der Zulassung von Fluoxetin muss diesbezüglich geprüft werden. Unserer Ansicht nach sollte die Fluoxetin-Zulassung durch das BfArM widerrufen werden. Auch hier stehen die schädigenden, schweren u. U. gar tödlichen Auswirkungen von Fluoxetin in keinem Verhältnis zum etwaigen Nutzen - weder beim Einsatz bei Psychiatriepatienten noch beim potentiellen Einsatz bei COVID-19 Patienten. Es gilt der ärztliche Grundsatz "primum nihil nocere".

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde mit Stichtag 7. Dezember 2020 eine Recherche in der europäischen Datenbank EudraVigilance zu allen Verdachtsfällen von Nebenwirkungen aus Deutschland im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluoxetin durchgeführt. Hierbei wurden die folgenden Suchkriterien angelegt:

Suchkriterien:

Thema	EVDAS-Feld	Gesuchte Werte
Stoff	Active Substance (High Level)	Fluoxetin mono
Nebenwirkung	MedDRA Reaction Terms	-
Dokumentart	EV DocumentType	EVPM (Spontanfälle, Studien nach Zulassung, Literatur), EVCT (klinische Studien vor Zulassung)
Berichtsart	Report Type	Spontaneous, Other, Not available to sender (unknown), Report from studies
Verdacht	Medicinal Product Characterisation	Suspect, Interacting
Geographische Einschränkung	Primary Source Country for Regulatory Purposes	DE
Zeitliche Einschränkung	Receive date	keine *

(*grundsätzlicher Hinweis: Datenbestand in EudraVigilance: Berichte seit 1995)

Über das Ergebnis der Recherche informiert die Anlage. Wir bitten um Beachtung der folgenden Hinweise zur Interpretation der Daten:

Es handelt sich bei den Berichten sowohl um Spontanmeldungen als auch um Berichte aus systematisierten Untersuchungen, aus Projekten oder aus der Literatur. Es muss beachtet werden, dass es sich um Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen handelt; dass also ein Kausalzusammenhang im Einzelfall nicht sicher belegt ist.

Ferner lassen sich auf der Grundlage von Spontanberichten keine Aussagen dazu machen, wie häufig eine bestimmte unerwünschte Wirkung unter der Anwendung eines Arzneimittels vorkommt.

Auch vergleichende Angaben darüber, wie viel häufiger eine bestimmte unerwünschte Wirkung bei einem Arzneimittel im Verhältnis zu einem anderen Medikament auftritt, sind anhand solcher Berichte kaum möglich.

Alle in EudraVigilance erfassten Daten zu Nebenwirkungen werden im Rahmen des europäischen Signalmanagements fortlaufend evaluiert. Sofern es Hinweise auf neue oder veränderte Risiken gibt, werden entsprechende regulatorische Maßnahmen ergriffen. Auch das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Fluoxetin wird regelmäßig überprüft. Die letzte umfassende Bewertung erfolgte im Jahr 2018 durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA im Rahmen eines sogenannten PSUR Single Assessment. Im Ergebnis wurde ein unverändertes Nutzen-Risiko-Verhältnis konstatiert und entsprechend die Aufrechterhaltung der Zulassungen Fluoxetin-haltiger Arzneimittel empfohlen. Über den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu Risiken und Nebenwirkungen informieren die jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformationen.

Widerruf der Zulassung von Fluoxetin

Grundsätzlich gilt für alle zugelassenen Arzneimittel, einschließlich der Substanzklasse der SSRI und ihres Vertreters Fluoxetin, dass gemäß § 25 Absatz 2 Nr. 5 AMG eine Zulassung dann zu versagen ist, wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist. Nach derzeitigem wissenschaftlichen Kenntnisstand ist ein Widerruf der Zulassungen für die im Verkehr befindlichen SSRI Antidepressiva nicht angezeigt.

SSRI zur Behandlung von COVID-19

Für SSRIs konnte neben der antidepressiven auch eine immun-modulatorische Wirkung nachgewiesen werden. Fluoxetin hemmt neben mehreren anderen Zytokinen auch die Bildung von Interleukin 6 (IL-6), was sich therapeutisch bei der hyperinflammatorischen Phase von COVID-19 positiv auswirken könnte (3). Eine große multizentrische, retrospektivische Beobachtungsstudie in Frankreich mit 7.345 hospitalisierten Patienten mit COVID-19, die als Preprint veröffentlicht wurde, zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme eines SSRI und eines reduzierten Intubations- oder Sterberisikos, insbesondere bei Fluoxetin (4). Da das Design dieser Studie jedoch nicht den Standards für randomisierte klinische Studien entspricht, keine Daten zur Sicherheit erhoben wurden und lediglich 6,3 % der Patienten ein Antidepressivum erhielten, sollte sie als explorativ betrachtet werden und kann daher nicht als Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Fluoxetin für die Behandlung von COVID-19 angesehen werden.

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, vollständig dezentrale (kontaktlose) klinische Doppelblindstudie der Phase 2 in den USA untersuchte die Wirkung von Fluvoxamin bei ambulanten Patienten mit milder bis moderater COVID-19 Erkrankung (NCT04342663).

Im primären Endpunkt Hospitalisierungsrate zeigte sich ein Vorteil für die Behandlung mit Fluvoxamin. Kein Patient aus dem Fluvoxamin-Arm (0/80) musste hospitalisiert werden, im Vergleich zu 6 von 72 Patienten aus der Placebogruppe ($p=0,009$) (5). Die Studie ist aufgrund ihrer kleinen Stichprobengröße, der kurzen Nachbeobachtungsdauer und des virtuellen Designs kritisch zu betrachten. Der COVID-19 Early Treatment Fund hat in einer Pressemitteilung berichtet, zur Validierung der Studienergebnisse eine große, vollständig dezentrale (kontaktlose) Phase 3 Studie (STOP COVID) zu Fluvoxamin mitfinanzieren zu wollen, die im Dezember 2020 starten soll (<https://www.treatearly.org/promising-drugs>).

Schlussfolgerung

Antidepressiva haben einen hohen Stellenwert in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen und werden in nationalen wie auch internationalen S3-Therapieleitlinien, die von den jeweiligen Fachgesellschaften erstellt und fortlaufend dem aktuellen wissenschaftlichen Stand angepasst werden, ausdrücklich empfohlen.

Hinsichtlich des Einsatzes von SSRI zur Behandlung von COVID-19 in klinischen Studien ist aus unserer Sicht eine nachvollziehbare, wissenschaftliche Rationale vorhanden.

Für alle im Verkehr befindlichen Arzneimittel aus der Gruppe der SSRI ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis derzeit als positiv zu bewerten.



Prof. Dr. Karl Broich

Literatur:

- (1) Zimniak M, Kirschner L, Hilpert H, Seibel J, Bodem J: **The serotonin reuptake inhibitor Fluoxetine inhibits SARS-CoV-2.** *bioRxiv* 2020:2020.2006.2014.150490.
- (2) Schloer S, Brunotte L, Goretzko J, Mecate-Zambrano A, Korthals N, Gerke V, Ludwig S, Rescher U: **Targeting the endolysosomal host-SARS-CoV-2 interface by clinically licensed functional inhibitors of acid sphingomyelinase (FIASMA) including the antidepressant fluoxetine.** *Emerging microbes & infections* 2020, 9(1):2245-2255
- (3) Słuzewska A, Rybakowski JK, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K: Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1995, 762:474-476.
- (4) Hoertel N, Sanchez Rico M, Vernet R, Beeker N, Jannot A-S, Neuraz A, Salmanca E, Paris N, Daniel C, Gramfort RAMFORT A, Guillaume LEMAITRE G, Melodie BERNAUX M, Ali BELLAMINE A, Lemogne C, Airagnes G, Burgun A, Limosin F: Association between SSRI Antidepressant Use and Reduced Risk of Intubation or Death in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019: a Multicenter Retrospective Observational Study. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20143339>

- (5) Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, Miller JP, Yang L, Yingling M, Avidan MS, Reiersen AM: Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19A Randomized Clinical Trial, JAMA. 2020;324(22):2292-2300. doi:10.1001/jama.2020.22760



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 23.12.2020

3.01-2020-112749

SSRI Antidepressiva im Zusammenhang mit der Behandlung von COVID 19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 111-41021/SSRI vom 04.12.20

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]

Die „Kommission für Verstöße der Psychiatrie gegen Menschenrechte Deutschland e.V. (KVPM)“, eine Unterorganisation der „Scientology-Organisation (SO)“ (<https://www.verfassungsschutz-bw.de/.Lde/Startseite/Arbeitsfelder/Staatlicher+Kinderklau+KVPM+wird+wieder+aktiv>) stellt die Forderung, dass SSRI Antidepressiva wie Fluoxetin nicht zur Behandlung von COVID-19 zum Einsatz gebracht werden sollen.

Hintergrund sind Publikationen bezüglich eines Repurposing von bereits zugelassenen Medikamenten für die Therapie von COVID-19 - in diesem Fall Fluoxetin - das in „in vitro“ Experimenten eine Inhibition des SARS-CoV-2-Virus gezeigt hat (1). Forscher der Universität Münster konnten weiterhin zeigen, dass Fluoxetin durch die Inhibition der sauren Sphingomyelinase (FIASMA) den Viruseintritt und die Virusausbreitung in einem *in vitro* SARS-CoV-2-Zellkulturmodell hemmt (2).

Gegen diese „Neu-Ausrichtung“ von Fluoxetin werden drei Forderungen vorgebracht, zu denen wir im folgenden Stellung beziehen:

Forderung 1:

Studien, die bereits zugelassene/ auf dem Markt befindliche Psychopharmaka wie Fluoxetin als "Lösung" zur "Behandlung" für die Covid-19 Erkrankung untersuchen bzw. vorschlagen, dürfen weder finanziell noch sonst wie gefördert werden.

Ein Schwerpunkt der Arbeit des BfArM ist die Zulassung von Fertigarzneimitteln auf der Grundlage des Arzneimittelgesetzes, die Erfassung und Bewertung von Arzneimittel- und Medizinprodukt Risiken und die Überwachung des Betäubungsmittelverkehrs. Finanzielle Förderung von Studien fällt nicht in den Aufgabenbereich des BfArM. Bisher sind im BfArM keine Anträge auf klinische Prüfungen oder Beratungsanträge zu SSRIs bei COVID-19 eingegangen. Ebenso gab es keine Anträge auf Rapid Scientific Advice zu SSRIs bei COVID-19 bei der EMA. Zurzeit wird Fluoxetin in zwei uns bekannten klinischen Studien zur Behandlung von COVID-19 untersucht, keine davon in Deutschland.

Forderung 2:

Dies gilt für Studien zur Grundlagenforschung wie auch für klinische Studien, da bereits vorab bekannt ist, dass ein potentieller Nutzen für SARS-CoV-2-infizierte Patienten in keinem Verhältnis zu den erwiesenen schweren Nebenwirkungen dieser bekannten Psychopharmaka steht. Die Erfahrungen aus der psychiatrischen Praxis haben gezeigt, dass die Nebenwirkungen psychiatrischer Mittel in jedem Fall außer Verhältnis zum erhofften Nutzen einer solchen Behandlung stünden. Es gilt der ärztliche Grundsatz "primum nihil nocere" ("vor allem nicht schaden").

Bei allen in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln, einschließlich der Antidepressiva vom Typ SSRI, handelt es sich um verschreibungspflichtige Arzneimittel, bei denen ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegt. Sie werden grundsätzlich entsprechend der zum jeweiligen Zeitpunkt der Zulassung aktuellen Fassung des Arzneimittelgesetzes (AMG) von der zuständigen Zulassungsbehörde auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geprüft. Die zugrundeliegenden Studien werden im Einklang mit den zum Zeitpunkt ihrer Durchführung jeweils gültigen wissenschaftlichen und rechtlichen Vorgaben durchgeführt. Alle Informationen und Hinweise, die für die sichere Anwendung eines Arzneimittels erforderlich sind, werden in der Packungsbeilage und Fachinformation zusammengestellt und informieren somit transparent über den aktuellen Erkenntnisstand zu dem Arzneimittel.

Das Arzneimittelgesetz sieht vor, dass auch nach der Zulassung eines Arzneimittels die Erfahrungen bei seiner Anwendung fortlaufend und systematisch gesammelt und ausgewertet werden. Dies geschieht sowohl auf nationaler wie auch auf europäischer Ebene. Entsprechend dieser Vorgaben wird die Sicherheit von Antidepressiva nach der Zulassung fortlaufend überwacht und die Produktinformationen dem aktuellen Erkenntnisstand angepasst. Auch hierbei werden Daten aus klinischen Studien umfassend berücksichtigt.

Forderung 3:

Untersuchung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von Fluoxetin, die u. a. beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in der UAW-Datenbank dokumentiert sind. Ein Widerruf der Zulassung von Fluoxetin muss diesbezüglich geprüft werden. Unserer Ansicht nach sollte die Fluoxetin-Zulassung durch das BfArM widerrufen werden. Auch hier stehen die schädigenden, schweren u. U. gar tödlichen Auswirkungen von Fluoxetin in keinem Verhältnis zum etwaigen Nutzen - weder beim Einsatz bei Psychiatriepatienten noch beim potentiellen Einsatz bei COVID-19 Patienten. Es gilt der ärztliche Grundsatz "primum nihil nocere".

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde mit Stichtag 7. Dezember 2020 eine Recherche in der europäischen Datenbank EudraVigilance zu allen Verdachtsfällen von Nebenwirkungen aus Deutschland im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluoxetin durchgeführt. Hierbei wurden die folgenden Suchkriterien angelegt:

Suchkriterien:

Thema	EVDAS-Feld	Gesuchte Werte
Stoff	Active Substance (High Level)	Fluoxetin mono
Nebenwirkung	MedDRA Reaction Terms	-
Dokumentart	EV DocumentType	EVPM (Spontanfälle, Studien nach Zulassung, Literatur), EVCT (klinische Studien vor Zulassung)
Berichtsart	Report Type	Spontaneous, Other, Not available to sender (unknown), Report from studies
Verdacht	Medicinal Product Characterisation	Suspect, Interacting
Geographische Einschränkung	Primary Source Country for Regulatory Purposes	DE
Zeitliche Einschränkung	Receive date	keine *

(*grundsätzlicher Hinweis: Datenbestand in EudraVigilance: Berichte seit 1995)

Über das Ergebnis der Recherche informiert die Anlage. Wir bitten um Beachtung der folgenden Hinweise zur Interpretation der Daten:

Es handelt sich bei den Berichten sowohl um Spontanmeldungen als auch um Berichte aus systematisierten Untersuchungen, aus Projekten oder aus der Literatur. Es muss beachtet werden, dass es sich um Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen handelt; dass also ein Kausalzusammenhang im Einzelfall nicht sicher belegt ist.

Ferner lassen sich auf der Grundlage von Spontanberichten keine Aussagen dazu machen, wie häufig eine bestimmte unerwünschte Wirkung unter der Anwendung eines Arzneimittels vorkommt.

Auch vergleichende Angaben darüber, wie viel häufiger eine bestimmte unerwünschte Wirkung bei einem Arzneimittel im Verhältnis zu einem anderen Medikament auftritt, sind anhand solcher Berichte kaum möglich.

Alle in EudraVigilance erfassten Daten zu Nebenwirkungen werden im Rahmen des europäischen Signalmanagements fortlaufend evaluiert. Sofern es Hinweise auf neue oder veränderte Risiken gibt, werden entsprechende regulatorische Maßnahmen ergriffen. Auch das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Fluoxetin wird regelmäßig überprüft. Die letzte umfassende Bewertung erfolgte im Jahr 2018 durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA im Rahmen eines sogenannten PSUR Single Assessment. Im Ergebnis wurde ein unverändertes Nutzen-Risiko-Verhältnis konstatiert und entsprechend die Aufrechterhaltung der Zulassungen Fluoxetin-haltiger Arzneimittel empfohlen. Über den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu Risiken und Nebenwirkungen informieren die jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformationen.

Widerruf der Zulassung von Fluoxetin

Grundsätzlich gilt für alle zugelassenen Arzneimittel, einschließlich der Substanzklasse der SSRI und ihres Vertreters Fluoxetin, dass gemäß § 25 Absatz 2 Nr. 5 AMG eine Zulassung dann zu versagen ist, wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist. Nach derzeitigem wissenschaftlichen Kenntnisstand ist ein Widerruf der Zulassungen für die im Verkehr befindlichen SSRI Antidepressiva nicht angezeigt.

SSRI zur Behandlung von COVID-19

Für SSRIs konnte neben der antidepressiven auch eine immun-modulatorische Wirkung nachgewiesen werden. Fluoxetin hemmt neben mehreren anderen Zytokinen auch die Bildung von Interleukin 6 (IL-6), was sich therapeutisch bei der hyperinflammatorischen Phase von COVID-19 positiv auswirken könnte (3). Eine große multizentrische, retrospektivische Beobachtungsstudie in Frankreich mit 7.345 hospitalisierten Patienten mit COVID-19, die als Preprint veröffentlicht wurde, zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme eines SSRI und eines reduzierten Intubations- oder Sterberisikos, insbesondere bei Fluoxetin (4). Da das Design dieser Studie jedoch nicht den Standards für randomisierte klinische Studien entspricht, keine Daten zur Sicherheit erhoben wurden und lediglich 6,3 % der Patienten ein Antidepressivum erhielten, sollte sie als explorativ betrachtet werden und kann daher nicht als Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Fluoxetin für die Behandlung von COVID-19 angesehen werden.

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, vollständig dezentrale (kontaktlose) klinische Doppelblindstudie der Phase 2 in den USA untersuchte die Wirkung von Fluvoxamin bei ambulanten Patienten mit milder bis moderater COVID-19 Erkrankung (NCT04342663).

Im primären Endpunkt Hospitalisierungsrate zeigte sich ein Vorteil für die Behandlung mit Fluvoxamin. Kein Patient aus dem Fluvoxamin-Arm (0/80) musste hospitalisiert werden, im Vergleich zu 6 von 72 Patienten aus der Placebogruppe ($p=0,009$) (5). Die Studie ist aufgrund ihrer kleinen Stichprobengröße, der kurzen Nachbeobachtungsdauer und des virtuellen Designs kritisch zu betrachten. Der COVID-19 Early Treatment Fund hat in einer Pressemitteilung berichtet, zur Validierung der Studienergebnisse eine große, vollständig dezentrale (kontaktlose) Phase 3 Studie (STOP COVID) zu Fluvoxamin mitfinanzieren zu wollen, die im Dezember 2020 starten soll (<https://www.treatearly.org/promising-drugs>).

Schlussfolgerung

Antidepressiva haben einen hohen Stellenwert in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen und werden in nationalen wie auch internationalen S3-Therapieleitlinien, die von den jeweiligen Fachgesellschaften erstellt und fortlaufend dem aktuellen wissenschaftlichen Stand angepasst werden, ausdrücklich empfohlen.

Hinsichtlich des Einsatzes von SSRI zur Behandlung von COVID-19 in klinischen Studien ist aus unserer Sicht eine nachvollziehbare, wissenschaftliche Rationale vorhanden.

Für alle im Verkehr befindlichen Arzneimittel aus der Gruppe der SSRI ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis derzeit als positiv zu bewerten.

Prof. Dr. Karl Broich

Literatur:

- (1) Zimniak M, Kirschner L, Hilpert H, Seibel J, Bodem J: **The serotonin reuptake inhibitor Fluoxetine inhibits SARS-CoV-2.** *bioRxiv* 2020:2020.2006.2014.150490.
- (2) Schloer S, Brunotte L, Goretzko J, Mecate-Zambrano A, Korthals N, Gerke V, Ludwig S, Rescher U: **Targeting the endolysosomal host-SARS-CoV-2 interface by clinically licensed functional inhibitors of acid sphingomyelinase (FIASMA) including the antidepressant fluoxetine.** *Emerging microbes & infections* 2020, 9(1):2245-2255
- (3) Słuzewska A, Rybakowski JK, Laciak M, Mackiewicz A, Sobieska M, Wiktorowicz K: Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1995, 762:474-476.
- (4) Hoertel N, Sanchez Rico M, Vernet R, Beeker N, Jannot A-S, Neuraz A, Salmanca E, Paris N, Daniel C, Gramfort RAMFORT A, Guillaume LEMAITRE G, Melodie BERNAUX M, Ali BELLAMINE A, Lemogne C, Airagnes G, Burgun A, Limosin F: Association between SSRI Antidepressant Use and Reduced Risk of Intubation or Death in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019: a Multicenter Retrospective Observational Study. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20143339>

- (5) Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, Miller JP, Yang L, Yingling M, Avidan MS, Reiersen AM: Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19A Randomized Clinical Trial, JAMA. 2020;324(22):2292-2300. doi:10.1001/jama.2020.22760

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <1@bmg.bund.de>
CC: 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm. [REDACTED]>
Gesendet am: 26.03.2021 09:44:13
Betreff: Bericht: "Stand der Zulassung von Avigan/Favipiravir in DE"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de

Von:

[REDACTED]

Gesendet am:

22.03.2021 17:34:54

Betreff:

Stand der Zulassung von Avigan/Favipiravir in DE

Sehr geehrte [REDACTED],

bezugnehmend auf unser Telefonat heute Nachmittag, melde ich mich bei Ihnen nun auch schriftlich und bitte Sie um Auskunft darüber, ob Avigan, oder andere, auf Favipiravir basierende Generika in der Bundesrepublik zugelassen sind.

Im Hintergrund meines Anliegens steht eine Firmenanfrage eines ungarischen Herstellers, der das Favipiravir Medikament in Ungarn produziert, das zur Zeit in Ungarn im Rahmen einer nationalen Notzulassung zugelassen wurde.

Für Ihre diesbezügliche Rückmeldung danke ich Ihnen im voraus.

Mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Botschaft von Ungarn in Berlin

Unter den Linden 76 | D-10117 Berlin

Telefon: [REDACTED] **Fax:** 030 203 10 105

E-Mail: [REDACTED] **Webseite:** <https://berlin.mfa.gov.hu>

Facebook & Twitter: [Botschaft von Ungarn in Berlin](#) [BotschaftUngarn](#)

Die Botschaft von Ungarn in Berlin verarbeitet Ihre personenbezogenen Daten entsprechend der Datenschutz-Grundverordnung (Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG, Art. 6 Abs. 1 lit. a) mit Ihrer Einwilligung. Wir erheben und verarbeiten Ihre personenbezogenen Daten wie Name, E-Mail-Adresse und Telefonnummer zum Zwecke der Kontaktpflege zur Förderung der wirtschaftlichen Beziehungen. Ihre Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung Ihrer persönlichen Daten ist freiwillig und bis auf Widerruf gültig. Sie haben das Recht, jederzeit gegen die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten (aufgrund von Art. 6 Abs. 1 lit. a) DSGVO) Widerspruch einzulegen.









Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 26.03.2021

GESCHZ 3.01-2021-11984

Stand der Zulassung von Avigan/Favipiravir in DE

Anfrage der Botschaft von Ungarn in Berlin vom 22.03.21

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

Es erreichte uns eine Anfrage der ungarischen Botschaft zum Sachstand der Zulassungen von Avigan oder anderen Favipiravir-haltigen Zulassungen in Deutschland (s. Anlage), die zur Beantwortung durch das BMG hiermit weitergeleitet wird.

Das BfArM schlägt folgende Antwort an die ungarische Botschaft vor:

„In Deutschland wurde kein Zulassungsantrag für Avigan oder andere, auf Favipiravir basierende Generika gestellt. Eine Zulassung für ein Produkt mit dem Wirkstoff Favipiravir besteht in Deutschland ebenfalls nicht. Unseres Wissens ist auch kein entsprechender Antrag bei der EMA gestellt worden. In den vergangenen Monaten ist Avigan/Favipiravir auch kein Thema mehr in europäischen Arbeitsgruppen.“

i.V. K.B.

Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 26.03.2021

GESCHZ 3.01-2021-11984

Stand der Zulassung von Avigan/Favipiravir in DE

Anfrage der Botschaft von Ungarn in Berlin vom 22.03.21

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

Es erreichte uns eine Anfrage der ungarischen Botschaft zum Sachstand der Zulassungen von Avigan oder anderen Favipiravir-haltigen Zulassungen in Deutschland (s. Anlage), die zur Beantwortung durch das BMG hiermit weitergeleitet wird.

Das BfArM schlägt folgende Antwort an die ungarische Botschaft vor:

„In Deutschland wurde kein Zulassungsantrag für Avigan oder andere, auf Favipiravir basierende Generika gestellt. Eine Zulassung für ein Produkt mit dem Wirkstoff Favipiravir besteht in Deutschland ebenfalls nicht. Unseres Wissens ist auch kein entsprechender Antrag bei der EMA gestellt worden. In den vergangenen Monaten ist Avigan/Favipiravir auch kein Thema mehr in europäischen Arbeitsgruppen.“

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '124@bmg.bund.de' <124@bmg.bund.de>
'1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '12 BMG'
<12@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
<32@bfarm.de>; 93 <93@bfarm.de>; 1 BfArM
CC: <1@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 24.03.2020 15:56:14
Betreff: Bericht: "Stellungnahme zum Schreiben von Herrn Dr.
Joachim Pfeiffer MdB bzgl. eines phototechnischen
Verfahrens zur Therapie von Corona-Virus-Infizierten"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 24.03.2020

GESCHZ 3.01-2020-58497

Bitte um Stellungnahme zum Schreiben von Herrn Dr. Joachim Pfeiffer MdB vom 10./11. März 2020 bzgl. eines phototechnischen Verfahrens zur Therapie von Corona-Virus-Infizierten

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 124-43010-04 vom 17.03.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In dem Schreiben von Herrn Dr. Joachim Pfeiffer MdB vom 10./11.03.2020 wird ein phototechnisches Verfahren, welches von der Firma Photolase Europe Ltd. (UK) entwickelt wurde, zur Reduktion von Coronaviren im Mund-Rachen-Raum diskutiert. Das BfArM nimmt zu den Fragen des BMG wie folgt Stellung:

Welche Erkenntnisse liegen dem BfArM hinsichtlich einer phototechnischen Reduktion/ Eradikation von Viren vor und wie schätzt das BfArM die Chancen eines solchen Verfahrens bei der klinischen Behandlung von Corona-Virus-Infizierten ein? Wie steht das BfArM zur Aussage, dass das o. g. Verfahren "erfolgsversprechender als eine Impfung" sein soll?

Grundlegender physikalischer Prozess bei der photodynamischen Therapie (PDT) ist das Erzeugen von Sauerstoffradikalen durch die dem Photosensibilisator vom Laser zugeführte Energie. Die gebildeten Radikale ihrerseits sollen im hier in Frage stehenden Anwendungsfall das Virus schädigen bzw. zerstören.

Gemäß einer Übersichtsarbeit von **Wiehe et.al in Photochem. Photobiol. Sci., 2019, 18, 2565** wird die PDT bzw. photodynamische Inaktivierung (PDI) mit zugelassenen Arzneimitteln in der Medizin erfolgreich z. B. in der Dermatologie (zu Behandlung von Hautkrebs und gegen leichte und mittelschwere aktinische Keratose), in der Onkologie, in der Augen- (zum Verschließen von Gefäßen auf der Netzhaut) und in der Dentalheilkunde (zur antibakteriellen Behandlung) eingesetzt.

Eine wesentliche klinische Anwendung ist die Behandlung von viralen Läsionen, die von humanen Papillomaviren (HPV) oder Herpes-Simplex-Viren (HPS) verursacht werden. Die bisher gebräuchlichste ex-vivo-Anwendung der PDI ist die Dekontamination von Blutprodukten. Hier werden als Photosensibilisator u. a. Methylenblau und Riboflavin verwendet. Riboflavin habe sich als effektiver Photosensibilisator u. a. gegen MERS-Coronaviren erwiesen. Es wird jedoch auch auf die Risiken der PDT bzw. PDI hingewiesen: die inaktivierten Viren können eine unerwünschte Immunantwort auslösen. In einigen Studien mit Herpes-Simplex-Virus wurde dieses durch die PDT reaktiviert und virusbedingte Entzündungen traten auf.

Auf Grund bisheriger Erkenntnisse scheint das Verfahren aus unserer Sicht grundsätzlich geeignet, zu einer möglichen Therapie von Corona-Infektionen entwickelt zu werden. Ob das (lokal angewendete) Verfahren jedoch tatsächlich sogar erfolversprechender als eine (systemisch wirkende) Impfung sein könnte, kann ohne entsprechende Daten nicht eingeschätzt werden.

Wie bewertet das BfArM im Falle erfolgreicher Labortestungen des o. g. Verfahrens eine vereinfachte Marktzulassung in Form einer Sonderzulassung vor dem Hintergrund der aktuellen Corona-Pandemie bzw. gibt es aus Sicht des BfArM Gründe, die dagegensprechen?

Da es sich bei dem Photosensibilisator um ein Arzneimittel handelt (s. u.), stellt sich hier die Frage nach einer Sonderzulassung als Medizinprodukt nicht. **Für den zu verwendenden Laser**, sollte er nicht bereits eine CE-Kennzeichnung für diesen Einsatz haben, wäre grundsätzlich eine Sonderzulassung nach § 11 Medizinproduktegesetz möglich, eine klinische Prüfung wäre jedoch auch hierfür aus unserer Sicht zwingend notwendig.

Aufgrund der photodynamischen Vorgänge bei der Anregung des hier als **Photosensibilisator verwendeten Farbstoffs Methylenblau** (3,7 Dimethylaminophenothiazinchlorid), welche - wie in der Anlage des Erlasses beschrieben - möglicherweise einen Einfluss auf viruseigene Strukturen („morphologische Veränderungen der Virushülle“, Fragmentierung der RNA) haben könnten, ist somit nach derzeitigen Erkenntnisstand von einer pharmakologischen Wirkung

auszugehen. Ein Produkt, welches einen antiviralen Effekt durch photodynamische und somit pharmakologische Wirkungen erzielt, **wäre folglich zweifelsfrei als Arzneimittel einzustufen.**

Zur aufgeworfenen Frage, ob und wie ggfs. ein kurzfristiger Marktzugang möglich ist, kann auf Basis der vorgelegten limitierten Informationen zum jetzigen Zeitpunkt fachlich keine konkrete Einschätzung abgegeben werden. Wie Dr. Arentz in seiner E-Mail vom 10. März 2020 ausführt („Dies muss allerdings wissenschaftlich untermauert werden“), ist eine therapeutische Wirksamkeit des Verfahrens bei der Anwendung gegen SARS-CoV-2 nicht belegt. Als ersten Schritt auf diesem Weg beschreibt Dr. Arentz die Anwendung der photodynamischen Therapie an „harmlosen Corona Schnupfenviren“ in einem in vitro-Nachweis, der ebenfalls erst noch zu erbringen ist.

Unstrittig ist, dass der Photosensibilisator als Arzneimittel eingestuft wird, er unterliegt (mit der PDT) der Definition für Fertigarzneimittel gemäß § 4 Abs. 1 AMG und damit der Zulassungspflicht. Im Rahmen der Zulassung des geplanten Anwendungsgebietes ist zudem die konkrete Spezifikation des Lasers anzugeben.

Das BfArM empfiehlt ein Beratungsgespräch, welches in diesem konkreten Fall bei dieser geplanten Indikation selbstverständlich schnellstmöglich (schriftlich oder ggf. per Videokonferenz) durchgeführt werden könnte (zum Prozedere siehe: <https://www.bfarm.de/DE/BfArM/OrganisationAufgaben/Beratungsverfahren/node.html>).



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 24.03.2020

GESCHZ 3.01-2020-58497

Bitte um Stellungnahme zum Schreiben von Herrn Dr. Joachim Pfeiffer MdB vom 10./11. März 2020 bzgl. eines phototechnischen Verfahrens zur Therapie von Corona-Virus-Infizierten

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 124-43010-04 vom 17.03.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In dem Schreiben von Herrn Dr. Joachim Pfeiffer MdB vom 10./11.03.2020 wird ein phototechnisches Verfahren, welches von der Firma Photolase Europe Ltd. (UK) entwickelt wurde, zur Reduktion von Coronaviren im Mund-Rachen-Raum diskutiert. Das BfArM nimmt zu den Fragen des BMG wie folgt Stellung:

Welche Erkenntnisse liegen dem BfArM hinsichtlich einer phototechnischen Reduktion/ Eradikation von Viren vor und wie schätzt das BfArM die Chancen eines solchen Verfahrens bei der klinischen Behandlung von Corona-Virus-Infizierten ein? Wie steht das BfArM zur Aussage, dass das o. g. Verfahren "erfolgsversprechender als eine Impfung" sein soll?

Grundlegender physikalischer Prozess bei der photodynamischen Therapie (PDT) ist das Erzeugen von Sauerstoffradikalen durch die dem Photosensibilisator vom Laser zugeführte Energie. Die gebildeten Radikale ihrerseits sollen im hier in Frage stehenden Anwendungsfall das Virus schädigen bzw. zerstören.

Gemäß einer Übersichtsarbeit von **Wiehe et.al in Photochem. Photobiol. Sci., 2019, 18, 2565** wird die PDT bzw. photodynamische Inaktivierung (PDI) mit zugelassenen Arzneimitteln in der Medizin erfolgreich z. B. in der Dermatologie (zu Behandlung von Hautkrebs und gegen leichte und mittelschwere aktinische Keratose), in der Onkologie, in der Augen- (zum Verschließen von Gefäßen auf der Netzhaut) und in der Dentalheilkunde (zur antibakteriellen Behandlung) eingesetzt.

Eine wesentliche klinische Anwendung ist die Behandlung von viralen Läsionen, die von humanen Papillomaviren (HPV) oder Herpes-Simplex-Viren (HPS) verursacht werden. Die bisher gebräuchlichste ex-vivo-Anwendung der PDI ist die Dekontamination von Blutprodukten. Hier werden als Photosensibilisator u. a. Methylenblau und Riboflavin verwendet. Riboflavin habe sich als effektiver Photosensibilisator u. a. gegen MERS-Coronaviren erwiesen. Es wird jedoch auch auf die Risiken der PDT bzw. PDI hingewiesen: die inaktivierten Viren können eine unerwünschte Immunantwort auslösen. In einigen Studien mit Herpes-Simplex-Virus wurde dieses durch die PDT reaktiviert und virusbedingte Entzündungen traten auf.

Auf Grund bisheriger Erkenntnisse scheint das Verfahren aus unserer Sicht grundsätzlich geeignet, zu einer möglichen Therapie von Corona-Infektionen entwickelt zu werden. Ob das (lokal angewendete) Verfahren jedoch tatsächlich sogar erfolversprechender als eine (systemisch wirkende) Impfung sein könnte, kann ohne entsprechende Daten nicht eingeschätzt werden.

Wie bewertet das BfArM im Falle erfolgreicher Labortestungen des o. g. Verfahrens eine vereinfachte Marktzulassung in Form einer Sonderzulassung vor dem Hintergrund der aktuellen Corona-Pandemie bzw. gibt es aus Sicht des BfArM Gründe, die dagegensprechen?

Da es sich bei dem Photosensibilisator um ein Arzneimittel handelt (s. u.), stellt sich hier die Frage nach einer Sonderzulassung als Medizinprodukt nicht. **Für den zu verwendenden Laser**, sollte er nicht bereits eine CE-Kennzeichnung für diesen Einsatz haben, wäre grundsätzlich eine Sonderzulassung nach § 11 Medizinproduktegesetz möglich, eine klinische Prüfung wäre jedoch auch hierfür aus unserer Sicht zwingend notwendig.

Aufgrund der photodynamischen Vorgänge bei der Anregung des hier als **Photosensibilisator verwendeten Farbstoffs Methylenblau** (3,7 Dimethylaminophenothiazinchlorid), welche - wie in der Anlage des Erlasses beschrieben - möglicherweise einen Einfluss auf viruseigene Strukturen („morphologische Veränderungen der Virushülle“, Fragmentierung der RNA) haben könnten, ist somit nach derzeitigen Erkenntnisstand von einer pharmakologischen Wirkung

auszugehen. Ein Produkt, welches einen antiviralen Effekt durch photodynamische und somit pharmakologische Wirkungen erzielt, **wäre folglich zweifelsfrei als Arzneimittel einzustufen.**

Zur aufgeworfenen Frage, ob und wie ggfs. ein kurzfristiger Marktzugang möglich ist, kann auf Basis der vorgelegten limitierten Informationen zum jetzigen Zeitpunkt fachlich keine konkrete Einschätzung abgegeben werden. Wie Dr. Arentz in seiner E-Mail vom 10. März 2020 ausführt („Dies muss allerdings wissenschaftlich untermauert werden“), ist eine therapeutische Wirksamkeit des Verfahrens bei der Anwendung gegen SARS-CoV-2 nicht belegt. Als ersten Schritt auf diesem Weg beschreibt Dr. Arentz die Anwendung der photodynamischen Therapie an „harmlosen Corona Schnupfenviren“ in einem in vitro-Nachweis, der ebenfalls erst noch zu erbringen ist.

Unstrittig ist, dass der Photosensibilisator als Arzneimittel eingestuft wird, er unterliegt (mit der PDT) der Definition für Fertigarzneimittel gemäß § 4 Abs. 1 AMG und damit der Zulassungspflicht. Im Rahmen der Zulassung des geplanten Anwendungsgebietes ist zudem die konkrete Spezifikation des Lasers anzugeben.

Das BfArM empfiehlt ein Beratungsgespräch, welches in diesem konkreten Fall bei dieser geplanten Indikation selbstverständlich schnellstmöglich (schriftlich oder ggf. per Videokonferenz) durchgeführt werden könnte (zum Prozedere siehe: <https://www.bfarm.de/DE/BfArM/OrganisationAufgaben/Beratungsverfahren/node.html>).

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung [REDACTED]@bfarm.de>
An: <11@bmg.bund.de>
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 10 BfArM
CC: <10@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 15.09.2021 16:51:02
Betreff: Bericht: "Strategie für COVID-19-Therapeutika; hier:
Produktkategorien und mögliche Auswahlkriterien für
Beschaffung durch die EU-Kommission"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. K. [REDACTED] Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 15.09.2021

GESCHZ 33.02-2021-45975

Strategie für COVID-19-Therapeutika; hier: Produktkategorien und mögliche Auswahlkriterien für Beschaffung durch die EU-Kommission

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 11 BMG vom 13.09.21

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrem Erlass vom 13. September 2021 bitten Sie um Bewertung der beiden Dokumente der Expertengruppe für COVID-19 Therapeutika, insbesondere in Hinblick auf Relevanz und Vollständigkeit für die Erarbeitung eines EU Therapeutika-Portfolios. Hierzu nehmen wir wie folgt Stellung:

Insgesamt sind wir der Auffassung, dass die Dokumente gut durchdacht sind und den momentanen wissenschaftlichen Stand widerspiegeln.

Wir haben folgende Kommentare zu Anhang 1:

1. Bei PEP und asymptomatischen Trägern sollten auch Bewohner von Gemeinschaftseinrichtungen eine besondere Beachtung finden. Bei PEP und gegebenenfalls auch asymptomatischen Trägern sollten darüber hinaus ebenfalls geimpfte Personen berücksichtigt werden, wenn diese Personen besondere Risikofaktoren für eine COVID-19 Erkrankung haben. Diese Personen könnten durch neue Substanzen vor Impfdurchbrüchen mit potenziell schweren Verläufen geschützt werden.

2. Prinzipiell könnten auch andere Klassen als nur Entry Inhibitors durch neue SARS-CoV-2 Varianten an Wirksamkeit verlieren, auch wenn es hierfür bisher weniger Daten gibt.
3. Unter den in Entwicklung befindlichen Immunmodulatoren sind auch Substanzen, die einen „dualen Wirkmechanismus“ haben (bspw. immunmodulatorisch und antiviral). Dies sollte in dem Dokument Berücksichtigung finden.

Wir haben folgenden Kommentar zu Anhang 2:

Den Ansatz der Diversifizierung hinsichtlich des COVID-19 Portfolios halten wir für richtig. Bei den antiviralen Substanzen sollte aus unserer Sicht jedoch das Augenmerk bei der Entwicklung von antiviralen Substanzen stärker auf solche Substanzen fokussieren, die nicht das Spike Protein als Target haben. Die momentanen zirkulierenden „immune-escape“ Varianten von SARS-CoV-2 sind zum großen Teil auf Substitutionen im Spike Protein zurückzuführen. Dies betrifft insbesondere die derzeit in Entwicklung befindlichen monoklonalen Antikörper. Von diesen sind die am weitesten fortgeschrittenen Entwicklungen derzeit ausnahmslos der Klasse der Entry Inhibitoren zu zuordnen. Wir sehen das Problem, dass der Fokus der Unterstützung bei den antiviralen Substanzen zu sehr auf die monoklonalen Antikörper ausgelegt sein könnte, da diese am weitesten in der klinischen Entwicklung sind. Dieser Fokus könnte ähnliche immune-escape Varianten induzieren und zur Bildung von Kreuzresistenzen führen und den Nutzen neuer monoklonaler Antikörper in dieser Klasse begrenzen. Antivirale Substanzen mit einer anderen Zielstruktur hingegen, wie beispielsweise RdRp, Proteasen oder Angriffspunkten im „viral assembly“, könnten einen guten Zusatznutzen haben und wären weniger von den durch Entry Inhibitoren induzierten (Kreuz-)Resistenzen betroffen.

i.v. 

Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 15.09.2021

GESCHZ 33.02-2021-45975

Strategie für COVID-19-Therapeutika; hier: Produktkategorien und mögliche Auswahlkriterien für Beschaffung durch die EU-Kommission

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 11 BMG vom 13.09.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrem Erlass vom 13. September 2021 bitten Sie um Bewertung der beiden Dokumente der Expertengruppe für COVID-19 Therapeutika, insbesondere in Hinblick auf Relevanz und Vollständigkeit für die Erarbeitung eines EU Therapeutika-Portfolios. Hierzu nehmen wir wie folgt Stellung:

Insgesamt sind wir der Auffassung, dass die Dokumente gut durchdacht sind und den momentanen wissenschaftlichen Stand widerspiegeln.

Wir haben folgende Kommentare zu Anhang 1:

1. Bei PEP und asymptomatischen Trägern sollten auch Bewohner von Gemeinschaftseinrichtungen eine besondere Beachtung finden. Bei PEP und gegebenenfalls auch asymptomatischen Trägern sollten darüber hinaus ebenfalls geimpfte Personen berücksichtigt werden, wenn diese Personen besondere Risikofaktoren für eine COVID-19 Erkrankung haben. Diese Personen könnten durch neue Substanzen vor Impfdurchbrüchen mit potenziell schweren Verläufen geschützt werden.

2. Prinzipiell könnten auch andere Klassen als nur Entry Inhibitors durch neue SARS-CoV-2 Varianten an Wirksamkeit verlieren, auch wenn es hierfür bisher weniger Daten gibt.
3. Unter den in Entwicklung befindlichen Immunmodulatoren sind auch Substanzen, die einen „dualen Wirkmechanismus“ haben (bspw. immunmodulatorisch und antiviral). Dies sollte in dem Dokument Berücksichtigung finden.

Wir haben folgenden Kommentar zu Anhang 2:

Den Ansatz der Diversifizierung hinsichtlich des COVID-19 Portfolios halten wir für richtig. Bei den antiviralen Substanzen sollte aus unserer Sicht jedoch das Augenmerk bei der Entwicklung von antiviralen Substanzen stärker auf solche Substanzen fokussieren, die nicht das Spike Protein als Target haben. Die momentanen zirkulierenden „immune-escape“ Varianten von SARS-CoV-2 sind zum großen Teil auf Substitutionen im Spike Protein zurückzuführen. Dies betrifft insbesondere die derzeit in Entwicklung befindlichen monoklonalen Antikörper. Von diesen sind die am weitesten fortgeschrittenen Entwicklungen derzeit ausnahmslos der Klasse der Entry Inhibitoren zu zuordnen. Wir sehen das Problem, dass der Fokus der Unterstützung bei den antiviralen Substanzen zu sehr auf die monoklonalen Antikörper ausgelegt sein könnte, da diese am weitesten in der klinischen Entwicklung sind. Dieser Fokus könnte ähnliche immune-escape Varianten induzieren und zur Bildung von Kreuzresistenzen führen und den Nutzen neuer monoklonaler Antikörper in dieser Klasse begrenzen. Antivirale Substanzen mit einer anderen Zielstruktur hingegen, wie beispielsweise RdRp, Proteasen oder Angriffspunkten im „viral assembly“, könnten einen guten Zusatznutzen haben und wären weniger von den durch Entry Inhibitoren induzierten (Kreuz-)Resistenzen betroffen.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1 BMG'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 31
CC: <31@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 07.10.2022 15:37:45
Betreff: Bericht: "Studienlage und Wirksamkeit Paxlovid > 65 Jährige
und jüngere"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 07.10.2022

GESCHZ 33.02-2022-47884

Studienlage und Wirksamkeit Paxlovid > 65 Jährige und jüngere

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 26.09.22 bzw. 11 BMG vom 27.09.22

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Sie baten um Einschätzung der aktuellen Studienlage und der Wirksamkeit von Paxlovid (Nirmatrelvir + Ritonavir) bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahre verglichen mit Patientinnen und Patienten unter 65 Jahren vor dem Hintergrund neuester Veröffentlichungen von Real-World Daten aus Israel, auch mit Bezug auf Unterschiede in geimpften und ungeimpften Personen.

Neue Daten aus der Literatur zur Wirksamkeit von Paxlovid bei Patienten über 65 Jahre verglichen mit Patienten unter 65 Jahren liegen aus drei Studien vor (*Arbel et al.*¹, *Najjar-Debbiny et al.*² und *Wong et al.*³). Bei all diesen handelt es sich um sogenannte Real-World Daten, d.h. Daten aus der Anwendung im klinischen Alltag. Diese sind in der Regel nicht mit systematisch erhobenen, kontrollierten Daten aus klinischen Prüfungen gleichzusetzen, da retrospektive Beobachtungsdaten mögliche kausale Zusammenhänge nur andeuten, nicht aber nachweisen können, und es häufig zur Überschätzung von Effekten kommt.

¹ Arbel et al., 2022, NEJM, Paxlovid Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge, DOI: 10.1056/NEJMoa2204919

² Najjar-Debbiny et al., 2022, CID, Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients, DOI:10.1093/cid/ciac443

³ Wong et al., 2022, Lancet Infect Dis, Real-world effectiveness of early molnupiravir or Paxlovid-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study, DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00522-9

Störfaktoren (Confounders) sind in retrospektiven Analysen häufig nicht ausreichend dokumentiert oder bekannt und können so zu Verzerrungen (Bias) der Ergebnisse führen. Zusätzliche Stichprobenverzerrung kann außerdem durch das Fehlen von Randomisierung und Verblindung erzeugt werden, da die Patientenpopulation nachträglich und nicht vorab per Zufallsprinzip ausgewählt wird, sodass die Ergebnisse möglicherweise in Richtung vorbestehender Erwartungen gelenkt werden könnten.

Arbel et al., 2022

Arbel et al. erhoben Daten von Mitgliedern der Clalit Health Services (CHS) in Israel, die zu Beginn des Studienzeitraums 40 Jahre oder älter waren und für eine Paxlovid-Therapie während der Omikron-Welle in Frage kamen, um eine Assoziation der Paxlovid-Behandlung mit Krankenhausaufenthalten und Todesfällen aufgrund von COVID-19 zu untersuchen. Ziel war es, die Wirksamkeit von Paxlovid hinsichtlich Prävention schwerer COVID-19-Erkrankungen während der Omikron-Welle in einer Population mit vorangegangener SARS-CoV-2 Exposition und hohem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf zu evaluieren. Die Studienpopulation bestand aus Patienten, die 40 Jahre oder älter waren, eine bestätigte SARS-CoV-2-Infektion hatten, ambulant eine Covid-19-Diagnose erhielten, ein hohes Risiko für das Fortschreiten der Krankheit hatten und unter Bezug auf Kontraindikationen und Arzneimittelwechselwirkungen als geeignet für die Behandlung mit Paxlovid erachtet wurden. Das Risikomodell der CHS bezog Alter, Impfstatus, und Risikofaktoren wie Komorbiditäten und Immunsuppression mit ein. Insgesamt wurden 3902 Patienten mit Paxlovid behandelt, davon 1418 (36 %) unter 65 Jahren (40 bis 64 Jahre) und 2484 (64%) Patienten >65 Jahre; 60 % waren Frauen. Die häufigsten Komorbiditäten waren Übergewicht, hoher Blutdruck und Diabetes. Insgesamt waren 78% der Patienten geimpft, hatten eine frühere SARS-CoV-2 Infektion oder hatten eine Mischung aus beidem. Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass während der Omikron-Welle die Raten von COVID-19-bedingten Hospitalisierungen und Todesfällen bei Erwachsenen >65 Jahren, die mit Paxlovid behandelt wurden, niedriger waren als bei Erwachsenen <65 Jahren, unabhängig davon, ob die Patienten geimpft oder genesen waren. Ein Nutzen von Paxlovid in Patienten <65 Jahren wurde nicht gezeigt. Zusätzlich zu den oben genannten Limitationen von retrospektiven Beobachtungsstudien geht aus der Publikation nicht eindeutig hervor, ob Patienten <65 Jahren und >65 Jahren, die mit Paxlovid behandelt wurden, vergleichbar waren in Bezug auf Verteilung und Schwere von Risikofaktoren. Daher kann basierend auf den vorliegenden Daten keine Aussage abgeleitet werden, ob Paxlovid in Patienten <65 Jahren weniger wirksam ist (siehe auch weiter unten Vergleich mit Zulassungsstudie).

Ähnlich wie in der Publikation von *Arbel et al.*, wurde in der retrospektiven Kohortenstudie von *Najjar-Debbiny et al.*, die Datenbank der CHS in Israel genutzt, um alle Erwachsenen ab 18 Jahren zu identifizieren, die zwischen Januar und Februar 2022 erstmals positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden, ein hohes Risiko für eine schwere COVID-19 Erkrankung aufwiesen und keine Gegenanzeigen für die Anwendung von Paxlovid hatten. Ziel war die tatsächliche Wirksamkeit von Paxlovid hinsichtlich Prävention des Fortschreitens zu schwerer COVID-19 Erkrankung und Tod zu untersuchen. Die Patienten wurden unabhängig von ihrem Impfstatus eingeschlossen. Insgesamt wurden 4737 Patienten identifiziert, die eine Paxlovid-Behandlung erhielten. Paxlovid schien bei älteren Patienten, immunsupprimierten Patienten und Patienten mit neurologischen oder kardiovaskulären Grunderkrankungen wirksamer zu sein. Es wurde keine signifikante Wechselwirkung zwischen der Paxlovid-Behandlung und dem COVID-19-Impfstatus festgestellt. Die retrospektive Kohortenstudie von *Najjar-Debbiny et al.* kommt zu ähnlichen Schlussfolgerungen wie *Arbel et al.*. Hierbei ist zu bedenken, dass beide Studien auf der der CHS-Datenbank basieren. Zusätzlich zu den oben genannten Limitationen retrospektiver Beobachtungsstudien liegt bei dieser Studie jedoch eine deutliche Ungleichverteilung beim Alter zwischen Paxlovid-behandelten und nicht mit Paxlovid behandelten Patienten vor. Paxlovid-behandelte Patienten waren im Durchschnitt älter als 65 Jahre, dagegen waren nicht mit Paxlovid behandelte Patienten im Durchschnitt unter 65 Jahre alt. Komorbiditäten überwogen außerdem in fast allen Kategorien bei Paxlovid-behandelten Patienten. Zur Verteilung von Risikofaktoren innerhalb der Altersklassen <65 Jahren und >65 Jahren innerhalb der Studienarme liegen keine weiteren Informationen vor. Insgesamt erscheint die Aussagekraft der vorliegenden Publikation von *Najjar-Debbiny et al.* trotz ähnlicher Schlussfolgerungen wie bei *Arbel et al.* limitiert.

Wong et al., 2022

Wong et al. analysierten Daten aus einer gebietsweiten retrospektiven Kohorte von erwachsenen Patienten in Hongkong, die zwischen dem 26. Februar und dem 26. April 2022 mit einer bestätigten SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert wurden. Die Daten stammen von der Krankenhausbehörde, dem Gesundheitsministerium und dem Hongkonger Sterberegister. Die Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn ihr Aufnahmedatum innerhalb von drei Tagen vor oder nach der Bestätigung ihrer COVID-19-Diagnose lag. Ausgeschlossen wurden Patienten, die mehr als 5 Tage nach Auftreten der Symptome ins Krankenhaus eingeliefert wurden, vor der Einlieferung eine orale antivirale Behandlung erhalten hatten, bei der Einlieferung zusätzlichen Sauerstoff benötigten, medikamentöse Kontraindikationen für die Einnahme von Paxlovid-Ritonavir hatten oder eine schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörung aufwiesen.

Insgesamt erhielten 890 Patienten Paxlovid und 890 Patienten dienten als Kontrollen (matched). 82,6 % der Paxlovid-behandelten Patienten waren >65 Jahre gegenüber 74 % der Kontrollpatienten und 9-10 % der Patienten waren vollständig geimpft. Die Wirksamkeit von Paxlovid im Vergleich zu nicht mit Paxlovid behandelten Patienten konnte gezeigt werden. Sensitivitäts- und Subgruppen-Analysen zeigten jedoch keinen signifikanten Nutzen von Paxlovid in Bezug auf das Fortschreiten der Krankheit bei Patienten ≤65 Jahren und bei Patienten, die vollständig geimpft waren. Es handelt sich in dieser Studie um eine überwiegend ältere Studienpopulation (161 Patienten <65 Jahre, 763 Patienten >65 Jahre), sodass Aussagen zu Vergleichen zwischen den Altersklassen auf limitierten Zahlen in Patienten <65 beruhen. Zusätzlich liegen auch hier keine Informationen zur Verteilung der Risikofaktoren innerhalb der Altersgruppen vor und es wurden im Gegensatz zu den Studien von *Arbel et al.* und *Najjar-Debbiny et al.* Patienten ausgeschlossen, die bei der Einlieferung ins Krankenhaus zusätzlichen Sauerstoff benötigten, was möglicherweise auf eine weniger schwer kranke Patientenpopulation hindeutet.

Zulassungsstudie C4671005 (EPIC-HR)

Im Zulassungsverfahren von Paxlovid wurde in der klinischen Studie C4671005 bei ungeimpften Hochrisikopatienten Wirksamkeit gezeigt. Hier waren jedoch keine geimpften Patienten eingeschlossen und >98% der Patienten waren mit der B.1.617.2 (Delta)-Variante infiziert, die zur Zeit der Studiendurchführung vorherrschte. In Subgruppenanalysen von Studie C4671005 wurde gezeigt, dass die Wirksamkeit (Anteil der Studienteilnehmer mit COVID-19-bedingter Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28) von Paxlovid in Patienten >65 Jahren vergleichbar war mit der Wirksamkeit in Patienten <65 Jahren (Tabelle 1). Numerisch war der Effekt von Paxlovid bei Patienten >65 Jahren etwas größer (-13,9 %, $p<0,0001$) als in Patienten <65 Jahren (-4,4 %, $p<0,0001$). Insgesamt war der Anteil älterer Patienten in der Studie jedoch sehr begrenzt, sodass Aussagen zur Wirksamkeit in älteren Patienten auf limitierten Fallzahlen beruhen (131 Patienten >65 Jahre im Paxlovid-Arm und 137 Patienten im Placebo-Arm).

Tabelle 1: Anteil der Studienteilnehmer mit COVID-19-bedingter Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28, nach Alter – mITT1, Kaplan-Meier Methode

Subgroup		PF-07321332 300 mg + Ritonavir 100 mg	Placebo
Age < 65 years	N	908	909
	Participants with event, n (%)	7 (0.771)	46 (5.061)
	Participants with COVID-19 hospitalization	7 (0.771)	46 (5.061)
	Participants with death	0	4 (0.440)
	Average time at risk for event (Days) ^a	27.100	26.160
	Average study follow-up (Days) ^b	27.249	27.121
	Estimated proportion (95% CI), %	0.782 (0.374, 1.634)	5.133 (3.870, 6.794)
	Difference from Placebo (SE)	-4.351 (0.794)	
	95% CI of difference	-5.907, -2.795	
	p-value	<.0001	
Age ≥ 65 years	N	131	137
	Participants with event, n (%)	1 (0.763)	20 (14.599)
	Participants with COVID-19 hospitalization	1 (0.763)	19 (13.869)
	Participants with death	0	8 (5.839)
	Average time at risk for event (Days) ^a	26.687	24.730
	Average study follow-up (Days) ^b	26.885	26.547
	Estimated proportion (95% CI), %	0.763 (0.108, 5.295)	14.697 (9.742, 21.847)
	Difference from Placebo (SE)	-13.933 (3.129)	
	95% CI of difference	-20.066, -7.800	
	p-value	<.0001	

Source: Paxlovid EPAR: public assessment report (last updated 24.02.2022), available from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid>

Vergleich

Die Vergleichbarkeit zwischen den Daten von *Arbel et al.*, *Najjar-Debbiny et al.* und *Wong et al.* und der Zulassungsstudie von Paxlovid (Studie C4671005) ist begrenzt. Auch wenn die Gesamtanzahl von Patienten, die in Studie C4671005 mit Paxlovid behandelt wurde in einer ähnlichen Größenordnung lag wie bei der Studie von *Arbel et al.* (Studie C4671005 n = 1120, *Arbel et al.* n = 3902), so wurden in Studie C4671005 deutlich weniger ältere Patienten eingeschlossen. Weitere Limitationen ergeben sich insbesondere dadurch, dass in Studie C4671005 ausschließlich ungeimpfte Patienten eingeschlossen wurden, die mit der Delta-Variante infiziert waren. Subgruppenanalysen nach Serostatus zeigten zwar einen hohen Prozentsatz seropositiver Patienten, jedoch ist unklar, ob diese Seropositivität auf eine vergangene oder die akute Infektion zurück zu führen war. Da also nicht eingeordnet werden kann, ob es sich wirklich um eine vorbestehende Seropositivität handelte, ist die Bedeutung für die Wirksamkeitsanalyse unklar. Die Stärke der Zulassungsstudie besteht jedoch darin, dass es sich um eine randomisierte und verblindete klinische Studie mit präspezifizierten Analysen handelte, wohingegen es sich bei den Studien von *Arbel et al.*, *Najjar-Debbiny et al.*, und *Wong et al.* um retrospektive Beobachtungsstudien handelt, die unter anderem aufgrund der fehlenden Verblindung und Randomisierung anfälliger für Bias sein können.

Bei den vorliegenden Publikationen handelt es sich um Patientenpopulationen, die geimpfte und genesene Patienten einschlossen und die hauptsächlich mit der Omikron-Variante infiziert waren.

Die bildet vermutlich eher die gegenwärtige Patientenpopulation ab, auch wenn diese zwischen den Studien nicht völlig vergleichbar erscheinen. Aus keiner der Publikation geht hervor, ob Patienten <65 Jahren und >65 Jahren, die mit Paxlovid behandelt wurden, vergleichbar waren in Bezug auf Verteilung und Schwere der Risikofaktoren. Zusätzlich ist durch die mildernden Effekte einer Omikron-Infektion im Vergleich zur Delta-Variante zu vermuten, dass größere Patientenzahlen erforderlich sind um gesichertere Aussagen treffen zu können.

Insgesamt deuten die Daten aus der Zulassungsstudie trotz geringer Unterschiede nicht auf eine unterschiedliche Wirksamkeit von Paxlovid in Patienten <65 und >65 Jahren hin. Es ist fraglich, ob die Unterschiede, die in den jetzt publizierten Studien gezeigt wurden, wirklich über die in Studie C4671005 gezeigten geringfügigen Unterschiede hinausgehen. Aufgrund fehlender Informationen zur Verteilung und Schwere von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf innerhalb der Altersklassen und deren Berücksichtigung bei den Analysen, kann keine weitere Aussage zu den vorliegenden Daten gemacht werden.

Fazit

Zusammenfassend kann zum jetzigen Zeitpunkt aus den vorliegenden Real World Daten nicht abgeleitet werden, dass Paxlovid bei Patienten unter oder über 65 Jahren unterschiedlich wirksam ist. Zudem sollte bedacht werden, dass es sich bei der Altersgrenze von 65 Jahren um eine artifiziell gesetzte Grenze handelt und Subgruppen-Analysen von Patienten unter bzw. über dieser Grenze nicht ausschließen, dass z. B. Patienten zwischen 55 und 65 Jahren nicht dennoch von einer Paxlovid-Behandlung profitieren könnten. Hier wären Ergebnisse aus Subgruppenanalysen hilfreich, die beispielsweise eine mögliche Veränderung der Wirksamkeit per 10 Jahre Altersanstieg abbilden. Diese sind jedoch in Studien und der Literatur bisher kaum abgebildet.

Resistenz-Entwicklung

Ferner baten sie um eine Einschätzung zur Resistenz-Entwicklung bei Paxlovid unter Berücksichtigung der verfügbaren Literatur.

Es liegen gegenwärtig keine neuen Daten zur Resistenz-Entwicklung bei Paxlovid vor, weder aus klinischen Studien, noch aus der Literatur. In Zusammenhang mit den Fällen von Rezidiven nach Paxlovid-Behandlung, über die erstmals in der ersten Jahreshälfte 2022 berichtet wurde, verweisen wir auf den Erlass vom 20.05.2022 (114 - 42002 - 05/004). Laut FDA änderten die vorliegenden Berichte (Stand Mai 2022) nicht die Schlussfolgerungen der klinischen Paxlovid-Studie (C4671005 bzw. EPIC-HR), die eine deutliche Reduktion der Krankenhauseinweisungen und Todesfälle gezeigt hat.

Eine retrospektive Kohortenstudie von *Wang et al.*⁴ hat gezeigt, dass COVID-19-Rezidive sowohl nach Paxlovid als auch nach Molnupiravir auftraten, insbesondere bei Patienten mit Komorbiditäten. Dies deutet darauf hin, dass COVID-19-Rezidive nicht nur bei Paxlovid auftreten und die Risiken bei Paxlovid und Molnupiravir ähnlich sind. Bei beiden Arzneimitteln nahmen die Raten der COVID-19-Rezidive mit der Zeit nach Behandlung ab. Der Zulassungsinhaber Pfizer veröffentlichte im September 2022 zusätzliche Analysen aus der Paxlovid-Zulassungsstudie C4671005, die ebenfalls zeigen, dass die Inzidenz des Anstiegs der Viruslast in der Paxlovid-Gruppe ähnlich zu der in der Placebogruppe war. Das Auftreten eines Rebounds der Viruslast wurde retrospektiv nicht mit einer niedrigen Paxlovid-Exposition, dem Wiederauftreten von mittelschweren bis schweren Symptomen oder der Entwicklung einer Resistenz gegen Paxlovid in Verbindung gebracht.

Fazit

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die darauf hinweisen, dass COVID-19-Rezidive mit der Entwicklung einer Resistenz gegen Paxlovid in Zusammenhang stehen.

Ergänzend wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Publikation von *Arbel et al.* und die Unterschiede zwischen Patienten <65 und >65 Jahren bezüglich der Wirksamkeit auch im aktuell laufenden Verlängerungs-Verfahren von Paxlovid thematisiert werden. Die Stellungnahme des Zulassungsinhabers dazu ist derzeit ausstehend. Ebenfalls erwartet werden weitere Informationen zur Aktivität von Paxlovid gegenüber den Varianten BA.4/5 und BA.2.75.



Prof. Dr. Karl Broich

⁴ Wang et al., 2022, BMJ, COVID-19 rebound after Paxlovid and Molnupiravir during January-June 2022, DOI: 10.1101/2022.06.21.22276724 (Vorab-Publikation)



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 07.10.2022

33.02-2022-47884

Studienlage und Wirksamkeit Paxlovid > 65 Jährige und jüngere

GESCHZ

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 26.09.22 bzw. 11 BMG vom 27.09.22

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Sie baten um Einschätzung der aktuellen Studienlage und der Wirksamkeit von Paxlovid (Nirmatrelvir + Ritonavir) bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahre verglichen mit Patientinnen und Patienten unter 65 Jahren vor dem Hintergrund neuester Veröffentlichungen von Real-World Daten aus Israel, auch mit Bezug auf Unterschiede in geimpften und ungeimpften Personen.

Neue Daten aus der Literatur zur Wirksamkeit von Paxlovid bei Patienten über 65 Jahre verglichen mit Patienten unter 65 Jahren liegen aus drei Studien vor (*Arbel et al.*¹, *Najjar-Debbiny et al.*² und *Wong et al.*³). Bei all diesen handelt es sich um sogenannte Real-World Daten, d.h. Daten aus der Anwendung im klinischen Alltag. Diese sind in der Regel nicht mit systematisch erhobenen, kontrollierten Daten aus klinischen Prüfungen gleichzusetzen, da retrospektive Beobachtungsdaten mögliche kausale Zusammenhänge nur andeuten, nicht aber nachweisen können, und es häufig zur Überschätzung von Effekten kommt.

Störfaktoren (Confounders) sind in retrospektiven Analysen häufig nicht ausreichend dokumentiert oder bekannt und können so zu Verzerrungen (Bias) der Ergebnisse führen.

¹ Arbel et al., 2022, NEJM, Paxlovid Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge, DOI: 10.1056/NEJMoA2204919

² Najjar-Debbiny et al., 2022, CID, Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients, DOI:10.1093/cid/ciac443

³ Wong et al., 2022, Lancet Infect Dis, Real-world effectiveness of early molnupiravir or Paxlovid-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study, DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00522-9

Zusätzliche Stichprobenverzerrung kann außerdem durch das Fehlen von Randomisierung und Verblindung erzeugt werden, da die Patientenpopulation nachträglich und nicht vorab per Zufallsprinzip ausgewählt wird, sodass die Ergebnisse möglicherweise in Richtung vorbestehender Erwartungen gelenkt werden könnten.

Arbel et al., 2022

Arbel et al. erhoben Daten von Mitgliedern der Clalit Health Services (CHS) in Israel, die zu Beginn des Studienzeitraums 40 Jahre oder älter waren und für eine Paxlovid-Therapie während der Omikron-Welle in Frage kamen, um eine Assoziation der Paxlovid-Behandlung mit Krankenhausaufenthalten und Todesfällen aufgrund von COVID-19 zu untersuchen. Ziel war es, die Wirksamkeit von Paxlovid hinsichtlich Prävention schwerer COVID-19-Erkrankungen während der Omikron-Welle in einer Population mit vorangegangener SARS-CoV-2 Exposition und hohem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf zu evaluieren. Die Studienpopulation bestand aus Patienten, die 40 Jahre oder älter waren, eine bestätigte SARS-CoV-2-Infektion hatten, ambulant eine Covid-19-Diagnose erhielten, ein hohes Risiko für das Fortschreiten der Krankheit hatten und unter Bezug auf Kontraindikationen und Arzneimittelwechselwirkungen als geeignet für die Behandlung mit Paxlovid erachtet wurden. Das Risikomodell der CHS bezog Alter, Impfstatus, und Risikofaktoren wie Komorbiditäten und Immunsuppression mit ein. Insgesamt wurden 3902 Patienten mit Paxlovid behandelt, davon 1418 (36 %) unter 65 Jahren (40 bis 64 Jahre) und 2484 (64%) Patienten >65 Jahre; 60 % waren Frauen. Die häufigsten Komorbiditäten waren Übergewicht, hoher Blutdruck und Diabetes. Insgesamt waren 78% der Patienten geimpft, hatten eine frühere SARS-CoV-2 Infektion oder hatten eine Mischung aus beidem. Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass während der Omikron-Welle die Raten von COVID-19-bedingten Hospitalisierungen und Todesfällen bei Erwachsenen >65 Jahren, die mit Paxlovid behandelt wurden, niedriger waren als bei Erwachsenen <65 Jahren, unabhängig davon, ob die Patienten geimpft oder genesen waren. Ein Nutzen von Paxlovid in Patienten <65 Jahren wurde nicht gezeigt. Zusätzlich zu den oben genannten Limitationen von retrospektiven Beobachtungsstudien geht aus der Publikation nicht eindeutig hervor, ob Patienten <65 Jahren und >65 Jahren, die mit Paxlovid behandelt wurden, vergleichbar waren in Bezug auf Verteilung und Schwere von Risikofaktoren. Daher kann basierend auf den vorliegenden Daten keine Aussage abgeleitet werden, ob Paxlovid in Patienten <65 Jahren weniger wirksam ist (siehe auch weiter unten Vergleich mit Zulassungsstudie).

Najjar-Debbiny et al., 2022

Ähnlich wie in der Publikation von *Arbel et al.*, wurde in der retrospektiven Kohortenstudie von *Najjar-Debbiny et al.*, die Datenbank der CHS in Israel genutzt, um alle Erwachsenen ab 18 Jahren zu identifizieren, die zwischen Januar und Februar 2022 erstmals positiv auf SARS-CoV-2 getestet wurden, ein hohes Risiko für eine schwere COVID-19 Erkrankung aufwiesen und keine Gegenanzeigen für die Anwendung von Paxlovid hatten. Ziel war die tatsächliche Wirksamkeit von Paxlovid hinsichtlich Prävention des Fortschreitens zu schwerer COVID-19 Erkrankung und Tod zu untersuchen. Die Patienten wurden unabhängig von ihrem Impfstatus eingeschlossen. Insgesamt wurden 4737 Patienten identifiziert, die eine Paxlovid-Behandlung erhielten. Paxlovid schien bei älteren Patienten, immunsupprimierten Patienten und Patienten mit neurologischen oder kardiovaskulären Grunderkrankungen wirksamer zu sein. Es wurde keine signifikante Wechselwirkung zwischen der Paxlovid-Behandlung und dem COVID-19-Impfstatus festgestellt. Die retrospektive Kohortenstudie von *Najjar-Debbiny et al.* kommt zu ähnlichen Schlussfolgerungen wie *Arbel et al.*. Hierbei ist zu bedenken, dass beide Studien auf der der CHS-Datenbank basieren. Zusätzlich zu den oben genannten Limitationen retrospektiver Beobachtungsstudien liegt bei dieser Studie jedoch eine deutliche Ungleichverteilung beim Alter zwischen Paxlovid-behandelten und nicht mit Paxlovid behandelten Patienten vor. Paxlovid-behandelte Patienten waren im Durchschnitt älter als 65 Jahre, dagegen waren nicht mit Paxlovid behandelte Patienten im Durchschnitt unter 65 Jahre alt. Komorbiditäten überwogen außerdem in fast allen Kategorien bei Paxlovid-behandelten Patienten. Zur Verteilung von Risikofaktoren innerhalb der Altersklassen <65 Jahren und >65 Jahren innerhalb der Studienarme liegen keine weiteren Informationen vor. Insgesamt erscheint die Aussagekraft der vorliegenden Publikation von *Najjar-Debbiny et al.* trotz ähnlicher Schlussfolgerungen wie bei *Arbel et al.* limitiert.

Wong et al., 2022

Wong et al. analysierten Daten aus einer gebietsweiten retrospektiven Kohorte von erwachsenen Patienten in Hongkong, die zwischen dem 26. Februar und dem 26. April 2022 mit einer bestätigten SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert wurden. Die Daten stammen von der Krankenhausbehörde, dem Gesundheitsministerium und dem Hongkonger Sterberegister. Die Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn ihr Aufnahmedatum innerhalb von drei Tagen vor oder nach der Bestätigung ihrer COVID-19-Diagnose lag. Ausgeschlossen wurden Patienten, die mehr als 5 Tage nach Auftreten der Symptome ins Krankenhaus eingeliefert wurden, vor der Einlieferung eine orale antivirale Behandlung erhalten hatten, bei der Einlieferung zusätzlichen Sauerstoff benötigten, medikamentöse Kontraindikationen für die Einnahme von Paxlovid-Ritonavir hatten oder eine schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörung aufwiesen.

Insgesamt erhielten 890 Patienten Paxlovid und 890 Patienten dienten als Kontrollen (matched). 82,6 % der Paxlovid-behandelten Patienten waren >65 Jahre gegenüber 74 % der

Kontrollpatienten und 9-10 % der Patienten waren vollständig geimpft. Die Wirksamkeit von Paxlovid im Vergleich zu nicht mit Paxlovid behandelten Patienten konnte gezeigt werden. Sensitivitäts- und Subgruppen-Analysen zeigten jedoch keinen signifikanten Nutzen von Paxlovid in Bezug auf das Fortschreiten der Krankheit bei Patienten ≤ 65 Jahren und bei Patienten, die vollständig geimpft waren. Es handelt sich in dieser Studie um eine überwiegend ältere Studienpopulation (161 Patienten < 65 Jahre, 763 Patienten > 65 Jahre), sodass Aussagen zu Vergleichen zwischen den Altersklassen auf limitierten Zahlen in Patienten < 65 beruhen. Zusätzlich liegen auch hier keine Informationen zur Verteilung der Risikofaktoren innerhalb der Altersgruppen vor und es wurden im Gegensatz zu den Studien von *Arbel et al.* und *Najjar-Debbiny et al.* Patienten ausgeschlossen, die bei der Einlieferung ins Krankenhaus zusätzlichen Sauerstoff benötigten, was möglicherweise auf eine weniger schwer kranke Patientenpopulation hindeutet.

Zulassungsstudie C4671005 (EPIC-HR)

Im Zulassungsverfahren von Paxlovid wurde in der klinischen Studie C4671005 bei ungeimpften Hochrisikopatienten Wirksamkeit gezeigt. Hier waren jedoch keine geimpften Patienten eingeschlossen und $> 98\%$ der Patienten waren mit der B.1.617.2 (Delta)-Variante infiziert, die zur Zeit der Studiendurchführung vorherrschte. In Subgruppenanalysen von Studie C4671005 wurde gezeigt, dass die Wirksamkeit (Anteil der Studienteilnehmer mit COVID-19-bedingter Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28) von Paxlovid in Patienten > 65 Jahren vergleichbar war mit der Wirksamkeit in Patienten < 65 Jahren (Tabelle 1). Numerisch war der Effekt von Paxlovid bei Patienten > 65 Jahren etwas größer ($-13,9\%$, $p < 0,0001$) als in Patienten < 65 Jahren ($-4,4\%$, $p < 0,0001$). Insgesamt war der Anteil älterer Patienten in der Studie jedoch sehr begrenzt, sodass Aussagen zur Wirksamkeit in älteren Patienten auf limitierten Fallzahlen beruhen (131 Patienten > 65 Jahre im Paxlovid-Arm und 137 Patienten im Placebo-Arm).

Tabelle 1: Anteil der Studienteilnehmer mit COVID-19-bedingter Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28, nach Alter – mITT1, Kaplan-Meier Methode

Subgroup		PF-07321332 300 mg + Ritonavir 100 mg	Placebo
Age < 65 years	N	908	909
	Participants with event, n (%)	7 (0.771)	46 (5.061)
	Participants with COVID-19 hospitalization	7 (0.771)	46 (5.061)
	Participants with death	0	4 (0.440)
	Average time at risk for event (Days) ^a	27.100	26.160
	Average study follow-up (Days) ^b	27.249	27.121
	Estimated proportion (95% CI), %	0.782 (0.374, 1.634)	5.133 (3.870, 6.794)
	Difference from Placebo (SE)	-4.351 (0.794)	
	95% CI of difference	-5.907, -2.795	
	p-value	<.0001	
Age ≥ 65 years	N	131	137
	Participants with event, n (%)	1 (0.763)	20 (14.599)
	Participants with COVID-19 hospitalization	1 (0.763)	19 (13.869)
	Participants with death	0	8 (5.839)
	Average time at risk for event (Days) ^a	26.687	24.730
	Average study follow-up (Days) ^b	26.885	26.547
	Estimated proportion (95% CI), %	0.763 (0.108, 5.295)	14.697 (9.742, 21.847)
	Difference from Placebo (SE)	-13.933 (3.129)	
	95% CI of difference	-20.066, -7.800	
	p-value	<.0001	

Source: Paxlovid EPAR: public assessment report (last updated 24.02.2022), available from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid>

Vergleich

Die Vergleichbarkeit zwischen den Daten von *Arbel et al.*, *Najjar-Debbiny et al.* und *Wong et al.* und der Zulassungsstudie von Paxlovid (Studie C4671005) ist begrenzt. Auch wenn die Gesamtanzahl von Patienten, die in Studie C4671005 mit Paxlovid behandelt wurde in einer ähnlichen Größenordnung lag wie bei der Studie von *Arbel et al.* (Studie C4671005 n = 1120, *Arbel et al.* n = 3902), so wurden in Studie C4671005 deutlich weniger ältere Patienten eingeschlossen. Weitere Limitationen ergeben sich insbesondere dadurch, dass in Studie C4671005 ausschließlich ungeimpfte Patienten eingeschlossen wurden, die mit der Delta-Variante infiziert waren. Subgruppenanalysen nach Serostatus zeigten zwar einen hohen Prozentsatz seropositiver Patienten, jedoch ist unklar, ob diese Seropositivität auf eine vergangene oder die akute Infektion zurück zu führen war. Da also nicht eingeordnet werden kann, ob es sich wirklich um eine vorbestehende Seropositivität handelte, ist die Bedeutung für die Wirksamkeitsanalyse unklar. Die Stärke der Zulassungsstudie besteht jedoch darin, dass es sich um eine randomisierte und verblindete klinische Studie mit präspezifizierten Analysen handelte, wohingegen es sich bei den Studien von *Arbel et al.*, *Najjar-Debbiny et al.*, und *Wong et al.* um retrospektive Beobachtungsstudien handelt, die unter anderem aufgrund der fehlenden Verblindung und Randomisierung anfälliger für Bias sein können.

Bei den vorliegenden Publikationen handelt es sich um Patientenpopulationen, die geimpfte und genesene Patienten einschlossen und die hauptsächlich mit der Omikron-Variante infiziert waren.

Die bildet vermutlich eher die gegenwärtige Patientenpopulation ab, auch wenn diese zwischen den Studien nicht völlig vergleichbar erscheinen. Aus keiner der Publikation geht hervor, ob Patienten <65 Jahren und >65 Jahren, die mit Paxlovid behandelt wurden, vergleichbar waren in Bezug auf Verteilung und Schwere der Risikofaktoren. Zusätzlich ist durch die mildereren Effekte einer Omikron-Infektion im Vergleich zur Delta-Variante zu vermuten, dass größere Patientenzahlen erforderlich sind um gesichertere Aussagen treffen zu können.

Insgesamt deuten die Daten aus der Zulassungsstudie trotz geringer Unterschiede nicht auf eine unterschiedliche Wirksamkeit von Paxlovid in Patienten <65 und >65 Jahren hin. Es ist fraglich, ob die Unterschiede, die in den jetzt publizierten Studien gezeigt wurden, wirklich über die in Studie C4671005 gezeigten geringfügigen Unterschiede hinausgehen. Aufgrund fehlender Informationen zur Verteilung und Schwere von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf innerhalb der Altersklassen und deren Berücksichtigung bei den Analysen, kann keine weitere Aussage zu den vorliegenden Daten gemacht werden.

Fazit

Zusammenfassend kann zum jetzigen Zeitpunkt aus den vorliegenden Real World Daten nicht abgeleitet werden, dass Paxlovid bei Patienten unter oder über 65 Jahren unterschiedlich wirksam ist. Zudem sollte bedacht werden, dass es sich bei der Altersgrenze von 65 Jahren um eine artifiziell gesetzte Grenze handelt und Subgruppen-Analysen von Patienten unter bzw. über dieser Grenze nicht ausschließen, dass z. B. Patienten zwischen 55 und 65 Jahren nicht dennoch von einer Paxlovid-Behandlung profitieren könnten. Hier wären Ergebnisse aus Subgruppenanalysen hilfreich, die beispielsweise eine mögliche Veränderung der Wirksamkeit per 10 Jahre Altersanstieg abbilden. Diese sind jedoch in Studien und der Literatur bisher kaum abgebildet.

Resistenz-Entwicklung

Ferner baten sie um eine Einschätzung zur Resistenz-Entwicklung bei Paxlovid unter Berücksichtigung der verfügbaren Literatur.

Es liegen gegenwärtig keine neuen Daten zur Resistenz-Entwicklung bei Paxlovid vor, weder aus klinischen Studien, noch aus der Literatur. In Zusammenhang mit den Fällen von Rezidiven nach Paxlovid-Behandlung, über die erstmals in der ersten Jahreshälfte 2022 berichtet wurde, verweisen wir auf den Erlass vom 20.05.2022 (114 - 42002 - 05/004). Laut FDA änderten die vorliegenden Berichte (Stand Mai 2022) nicht die Schlussfolgerungen der klinischen Paxlovid-Studie (C4671005 bzw. EPIC-HR), die eine deutliche Reduktion der Krankenhauseinweisungen und Todesfälle gezeigt hat.

Eine retrospektive Kohortenstudie von *Wang et al.*⁴ hat gezeigt, dass COVID-19-Rezidive sowohl nach Paxlovid als auch nach Molnupiravir auftraten, insbesondere bei Patienten mit Komorbiditäten. Dies deutet darauf hin, dass COVID-19-Rezidive nicht nur bei Paxlovid auftreten und die Risiken bei Paxlovid und Molnupiravir ähnlich sind. Bei beiden Arzneimitteln nahmen die Raten der COVID-19-Rezidive mit der Zeit nach Behandlung ab. Der Zulassungsinhaber Pfizer veröffentlichte im September 2022 zusätzliche Analysen aus der Paxlovid-Zulassungsstudie C4671005, die ebenfalls zeigen, dass die Inzidenz des Anstiegs der Viruslast in der Paxlovid-Gruppe ähnlich zu der in der Placebogruppe war. Das Auftreten eines Rebounds der Viruslast wurde retrospektiv nicht mit einer niedrigen Paxlovid-Exposition, dem Wiederauftreten von mittelschweren bis schweren Symptomen oder der Entwicklung einer Resistenz gegen Paxlovid in Verbindung gebracht.

Fazit

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die darauf hinweisen, dass COVID-19-Rezidive mit der Entwicklung einer Resistenz gegen Paxlovid in Zusammenhang stehen.

Ergänzend wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Publikation von *Arbel et al.* und die Unterschiede zwischen Patienten <65 und >65 Jahren bezüglich der Wirksamkeit auch im aktuell laufenden Verlängerungs-Verfahren von Paxlovid thematisiert werden. Die Stellungnahme des Zulassungsinhabers dazu ist derzeit ausstehend. Ebenfalls erwartet werden weitere Informationen zur Aktivität von Paxlovid gegenüber den Varianten BA.4/5 und BA.2.75.

Prof. Dr. Karl Broich

⁴ Wang et al., 2022, BMJ, COVID-19 rebound after Paxlovid and Molnupiravir during January-June 2022, DOI: 10.1101/2022.06.21.22276724 (Vorab-Publikation)

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
<1@bmg.bund.de>; <11@bmg.bund.de>; [REDACTED]
CC: [REDACTED]@bfarm.de; 32 <32@bfarm.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>
Gesendet am: 15.02.2021 12:50:59
Betreff: Bericht: "Tamol PP: Wirkstoff zur Prävention und Behandlung
von Sars-CoV-2"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 15.02.2021

GESCHZ 10-2021-4296

Tamol PP: Wirkstoff zur Prävention und Behandlung von Sars-CoV-2

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 12.02.21

Anlage: -1-

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wie in unserem Bericht vom 04.01.2021 (GeschZ. 10-2020-115185) dargelegt und auch in unserer Antwort auf die Kleine Anfrage vom 25. Januar (GeschZ. 10-2021-121852) erwähnt, ist dem BfArM der Wirkstoff Tamol PP aus einem ersten wissenschaftlichen Beratungsgespräch bekannt.

Tamol PP wird nach unserer Kenntnis von Prof. Dr. med. Ulrich Mrowietz gemeinsam mit dem TACTiC-Consortium (Tamol Application Concept in Coronarvirus Infection) in der Indikation SARS-CoV-2 Infektion bzw. COVID-19 entwickelt. An dem TACTiC-Konsortium sind die Virologen Prof. Hilgenfeld (Lübeck) und Prof. Pöhlmann (DPZ, Göttingen), mehrere Experten der Firmen BASF und Almirall beteiligt. Das Konsortium wird regulatorisch von der Beratungsfirma Granzer Consulting unterstützt.

Tamol PP ist ein synthetisches Tannin, welches neben dem Einsatz als Gerbmittel in der Lederindustrie, auch als Lokalthapeutikum bei Hautentzündungen (in Deutschland u.a. als Tannolact®) seit vielen Jahren topisch angewendet wird.

In dem am 09. September 2020 mit dem BfArM geführten Beratungsgespräch hatte das Konsortium Daten u.a. zur in-vitro Hemmung der SARS-CoV-2-Replikation durch Tamol PP präsentiert. Neben einer Hemmung der Virusreplikation postulieren die Forscher auch

verschiedene andere protektive Mechanismen an Lunge und Blutgefäßen. Basierend auf diesen Daten stellte das Konsortium mehrere Konzeptideen einer klinischen Prüfung der Phase II bei COVID-19 mit einer Anwendung als Nasenspray, Aerosol oder Mundspülung vor. Dabei wurden sowohl therapeutische wie auch postexpositionsprophylaktische Szenarien für eine klinische Prüfung seitens des Konsortiums erwogen (s. Präsentation zum Beratungsgespräch in der Anlage).

Wie in unserem Bericht vom 04.01.2021 erläutert, hält das BfArM Tamol für prinzipiell förderungswürdig. Hintergrund für diese Empfehlung war auf Basis der begrenzt verfügbaren Daten, dass

1. die "lokale" Anwendung als Inhalat (bzw. Mundspülung) einen aus unserer Sicht sinnvollen Ansatz darstellt;
2. der Wirkmechanismus plausibel erscheint und mit entsprechenden präklinischen Daten belegt ist;
3. bereits durch die Zulassung in anderer Formulierung und Indikation Erfahrung mit der Substanz vorhanden ist;
4. es sich um eine inländische Firma handelt, bei der wir tatsächlich vorhandenen Förderungsbedarf annehmen.

Allerdings lagen dem BfArM für das Gespräch lediglich sehr begrenzte Daten vor, so dass dieses Gespräch, nicht einem klassischen wissenschaftlichen Beratungsgespräch mit einer ausführlichen Briefing-Dokumentation, strukturierten Fragenliste und Beratungsprotokoll entsprach, sondern eher den Charakter eines frühen Brainstormings aufwies. Die im Email-Verkehr mit dem BMF von Herrn Hinrich Habeck getätigte Aussage: "Herr Prof. Mrowietz hat aufgrund der Qualität der Daten und des Konzepts bereits eine Besprechung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gehabt, die das Konzept sehr gut finden und nach erfolgreicher klinischer Studie eine „fast track“-Zulassung in Aussicht gestellt haben," kann so nicht bestätigt werden. Vielmehr wurde angemerkt, dass die dargelegten Daten interessant seien, jedoch eine Reihe von Fragen offengeblieben sind und weitere Informationen für eine fundierte wissenschaftlich-regulatorische Beratung erforderlich seien. Die Gesprächspartner wurden darin bestärkt, die verfügbaren Daten zusammenzufassen und mit einem konkreten Konzept für die klinische Entwicklung (welches über die präsentierten, recht vagen „Szenarien“ hinausgeht) zu einem regelhaften Scientific Advice Meeting beim BfArM zu kommen. Hierfür wird im Vorfeld üblicherweise ein bis zu 50-seitiges Briefing Dokument eingereicht, welches dem BfArM eine eingehendere Befassung mit dem Projekt ermöglicht. Dass eine erfolgreiche, die Wirksamkeit und Sicherheit in der beantragten Indikation bestätigenden, klinischen Studie in Anbetracht des dringenden medizinischen Bedarfs für Arzneimittel gegen SARS-CoV-2/COVID ein beschleunigtes Zulassungsverfahren ermöglichen kann, wurde bestätigt. Allerdings liegt hierzu die endgültige Entscheidung bei der EMA.

Da es seit September 2020 keinen weiteren Kontakt mit dem BfArM gegeben hat, ist nicht klar, in welchem Stadium der Entwicklung sich Tamol derzeit befindet. In der Email von Herrn Habeck (7. Februar 2021) ist erwähnt: „Eine Zusammenfassung der bisherigen Arbeiten und des Konzepts findest Du im Anhang.“ Dieser Anhang war der Email an das BfArM nicht zu entnehmen.

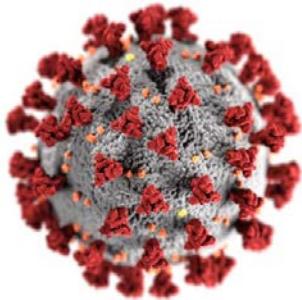
Zusammenfassung

Die für das Gespräch mit dem BfArM am 9. September vorgelegten, begrenzten Daten wurden als interessant erachtet. Ob der Wirkstoff, wie in der Email von Herrn Habeck postuliert „als Nasenspray und/oder Gurgellösung (...) zur Prävention oder Reduzierung der Viruslast eingesetzt werden [kann], um eine Erkrankung zu verhindern oder den Krankheitsverlauf deutlich abzuschwächen“, lässt sich basierend auf den dem BfArM vorliegenden Daten nicht abschätzen. Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs waren genauere Konzepte für die klinische Entwicklung/eine klinische Prüfung nicht verfügbar. Neuere Informationen liegen dem BfArM bisher nicht vor.



Prof. Dr. Karl Broich

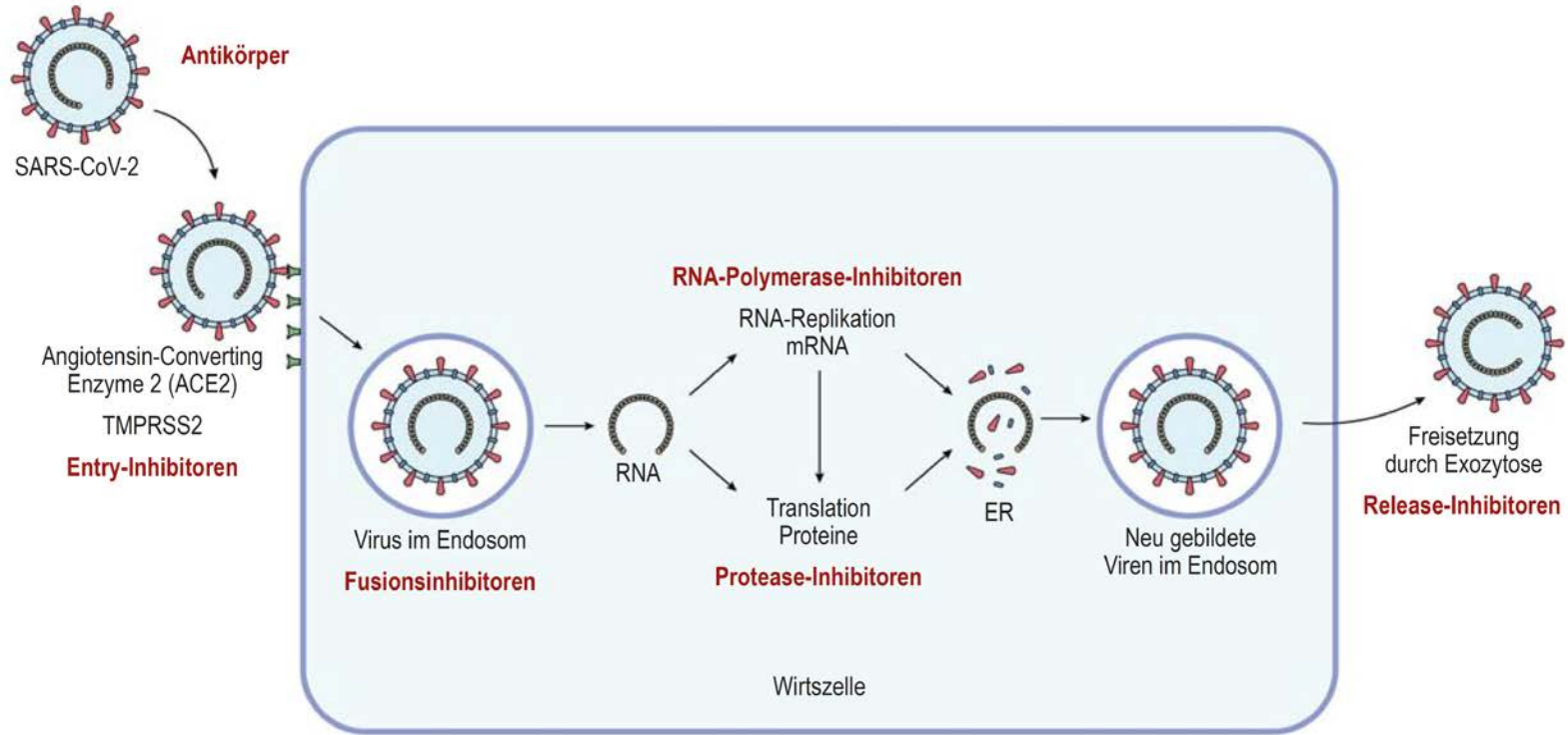
Tamol PP® for Treatment (and Prevention) of SARS-CoV-2-Infection



Prof. Dr. med. Ulrich Mrowietz, Kiel
for the
TACTiC-Consortium

Communicated by:
Dr. Ulrich Granzer, München

The Virus

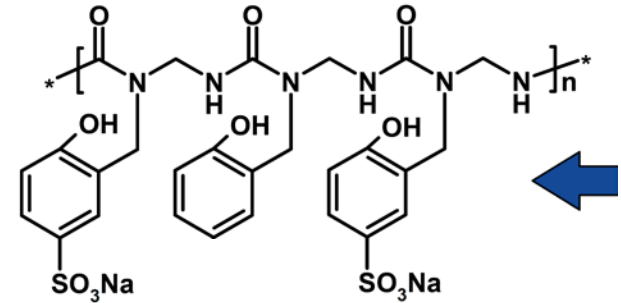


Viral Proteases as Therapeutic Target

- SARS-CoV 2 has a number of proteases required for viral entry and replication
 - Inhibition of protease activity can block the infectious cascade
-

Tamol[®] PP

- Tamol[®] PP is a polymer product used for treatment of inflammatory skin conditions since decades
- Tamol[®] PP-containing drug products are licensed in Germany, Austria and Switzerland



(idealized structure)

Tamol[®] PP

Tamol[®] PP as anti-viral Compound

- Anti-viral activity of Tamol[®] PP has previously been demonstrated against:
 - HIV
 - Herpes simplex 1 & 2
 - Human cytomegalovirus

Tamol[®] PP as anti-viral against SARS-CoV 2

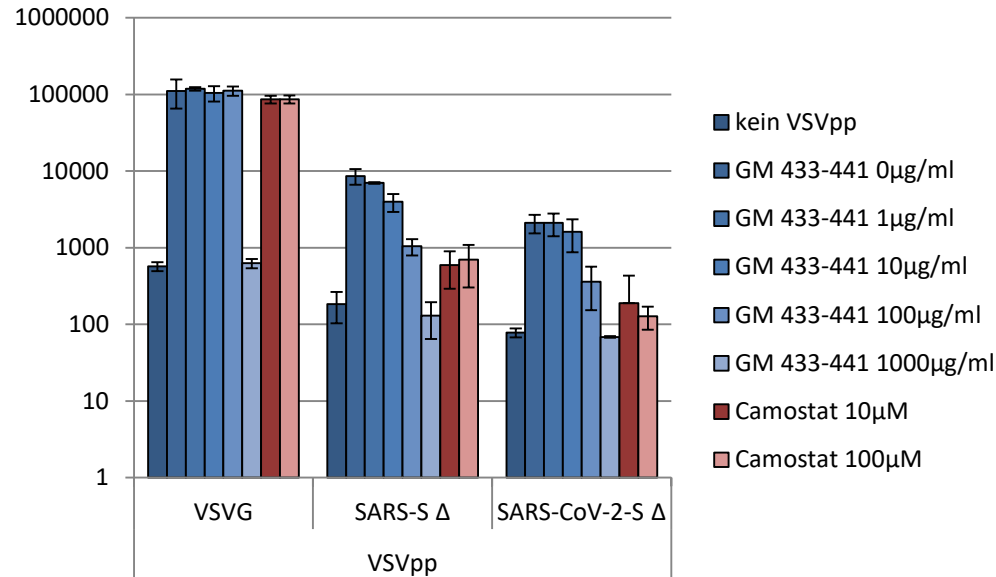
- Strong anti-viral activity of Tamol[®] PP has now been demonstrated against SARS-CoV 2
-

Tamol[®] PP as anti-viral against SARS-CoV 2

Reporter-Assay (Pöhlmann Lab)

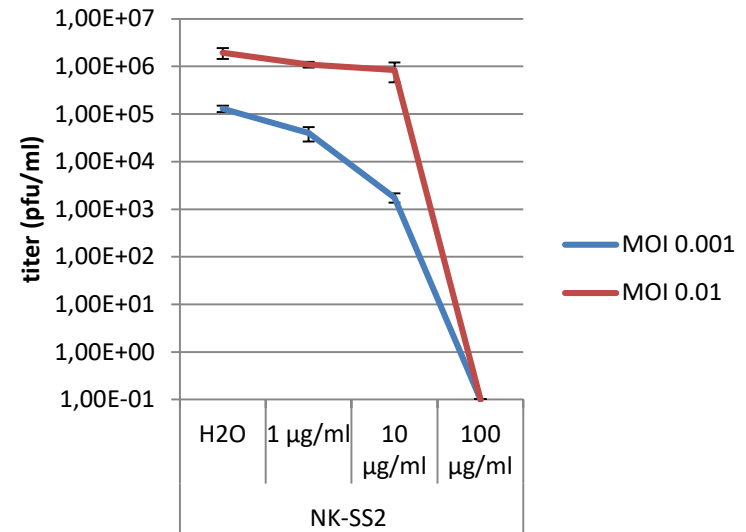
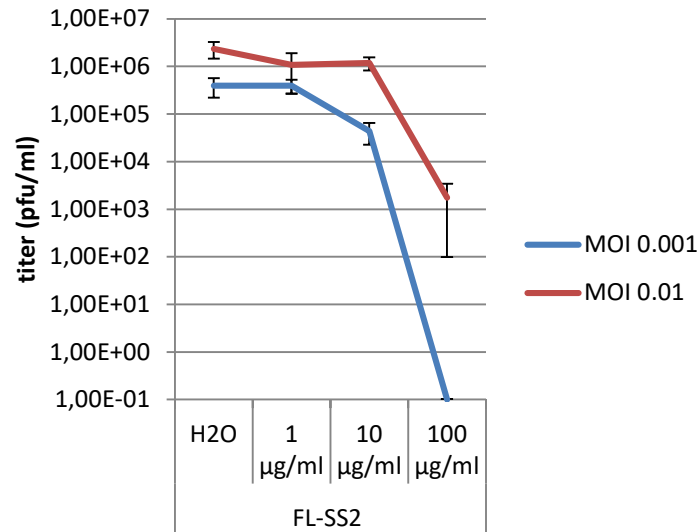
GM 433-441 = Tamol PP

GM 433-441 mit VSVpp auf Calu3



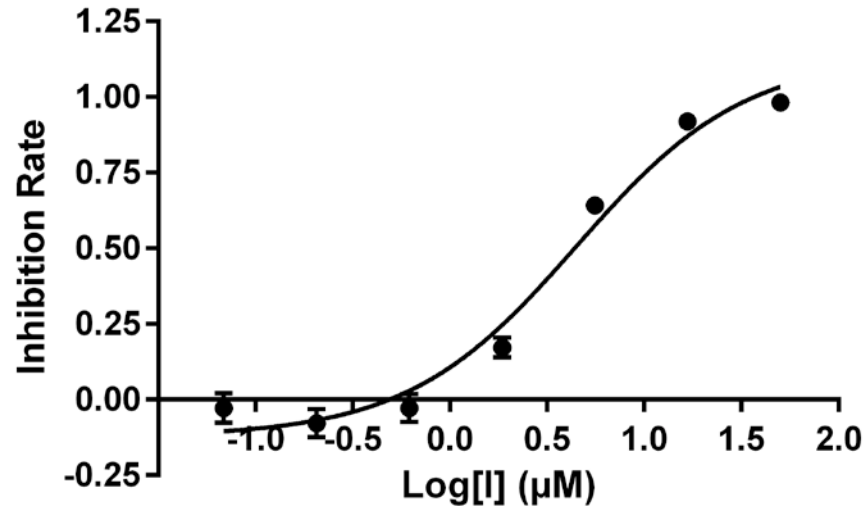
Tamol[®] PP as anti-viral against SARS-CoV 2

Assay with 2 different SARS-CoV 2 isolates (Pöhlmann Lab)



Tamol[®] PP as anti-viral against SARS-CoV 2

Inhibition of SARS-CoV 2 replication (Hilgenfeld Lab)



Tamol[®] PP as anti-viral against SARS-CoV 2

- Data on the crystalline structure of the Tamol[®] PP-protease(s)-complex(es) is currently being generated by the Hilgenfeld lab
-

Tamol[®] PP Inhibits Human Leukocyte Elastase

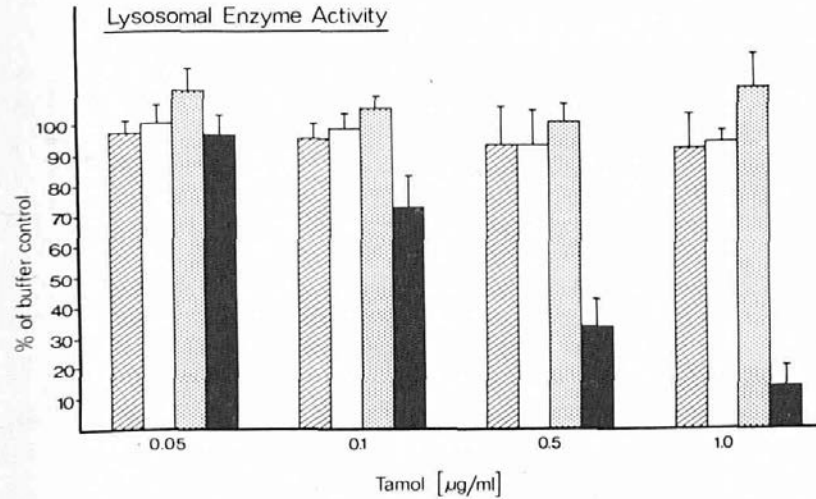
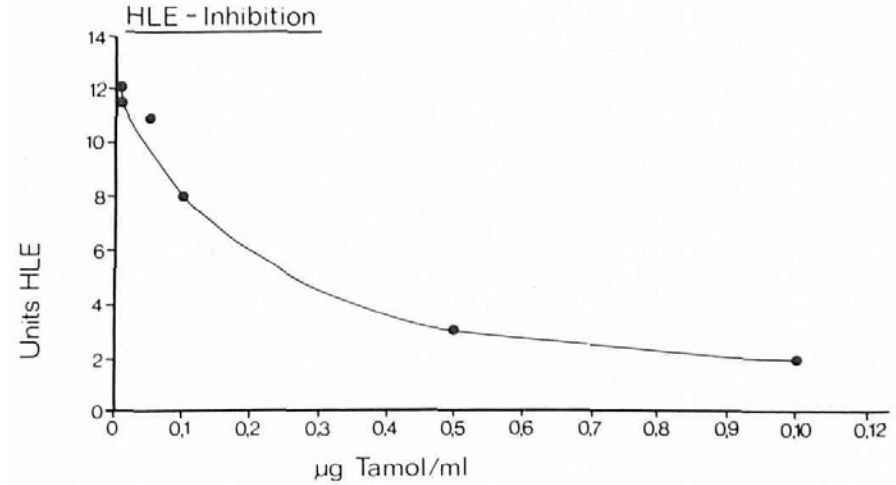
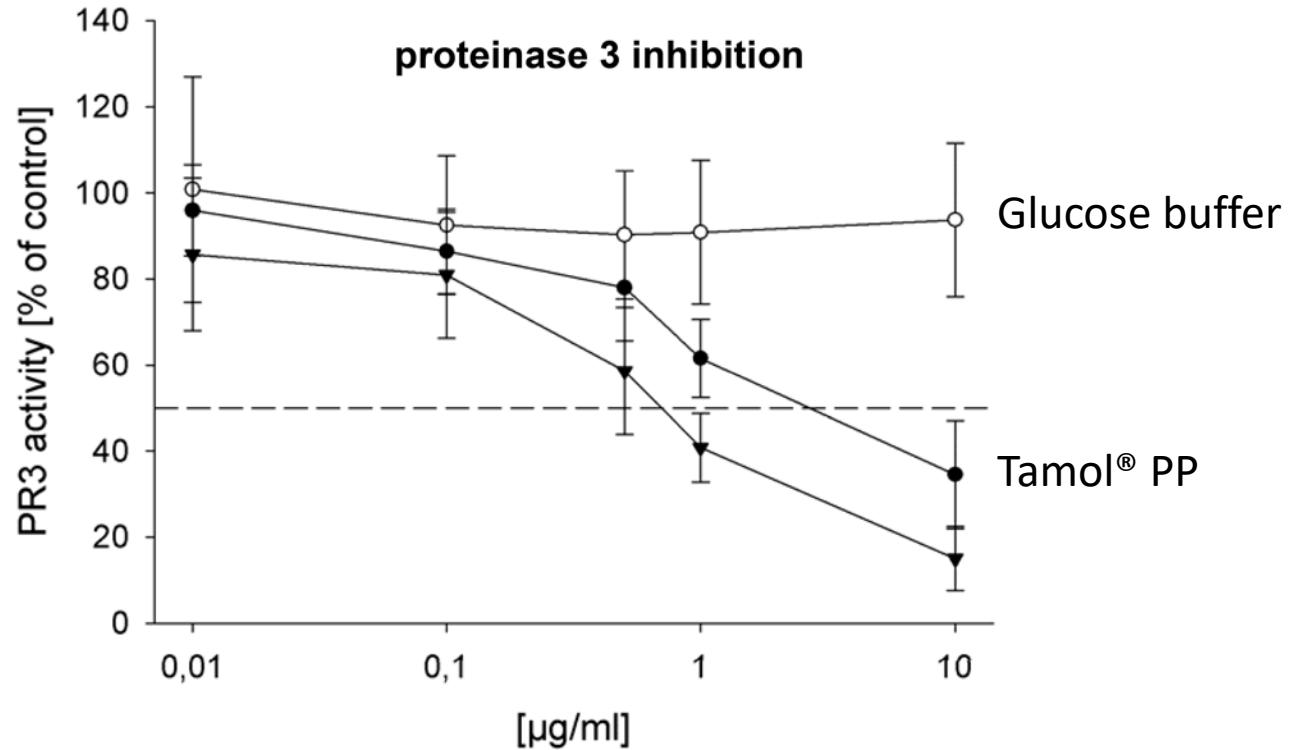


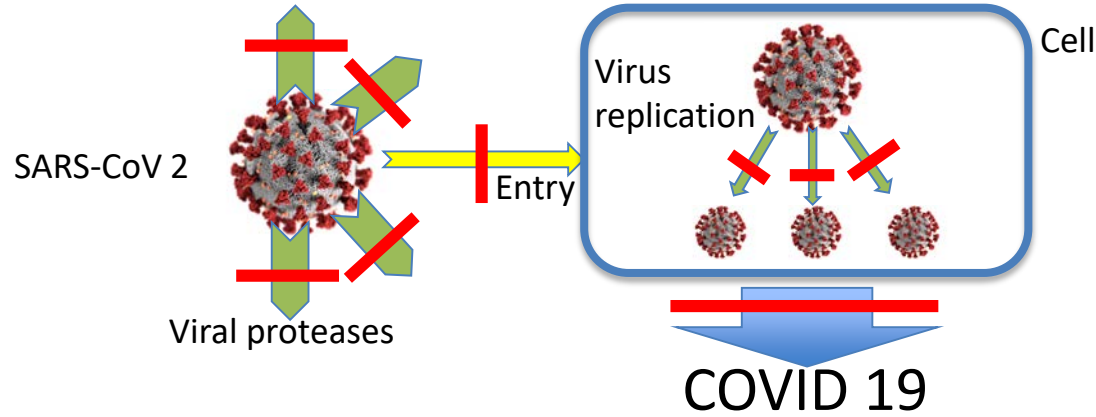
Figure 2. Activity of myeloperoxidase (*hatched columns*), β -glucuronidase (*open columns*), cathepsin G (*pointed columns*), and neutrophil elastase (*dark columns*) after enzyme pretreatment with Tamol (0.01–1.0 $\mu\text{g/ml}$) for 30 min at 37°C. Results are expressed as the percentage of a buffer-treated control. Mean and SD of six experiments.



Tamol[®] PP Inhibits Proteinase 3



Tamol[®] PP in SARS-CoV 2 Infection



Lung
Neutrophil activation
↓
HLE-release
↓
Tissue damage /fibrosis

Blood Vessels
Neutrophil activation
↓
Netosis/HLE-release
↓
Endothelitis/
Thromboembolism

Neutrophil activation
↓
Proteinase 3-release
↓
eg. TNF/IL-36
activation

Question to BfArM

- Is Tamol[®] PP recognized as a potential anti-viral against SARS-CoV 2 and treatment for COVID19?
-

Tamol® PP: General Safety Overview

- Products of the Tannosynt-line are marketed in Austria since 1964 (56 years) and in Germany since 1966 (54 years)
 - Tannosynt lotio is the most widely used topical therapy for chickenpox in children
- ➡ No toxicological issues since registration

Tamol® PP: General Safety Overview

- Tamol® PP is used in the leather tanning industry where workers are exposed to aerosols of highly concentrated Tamol-solutions
- ➔ No toxicological issues became aware

Tamol[®] PP: Low Toxicity

- Basic toxicology data are available from BASF
 - Acute systemic toxicity
 - Local toxicity
 - Mutagenicity

Tamol® PP: Acute Toxicity

- Oral
 - LD50 oral Ratte: > 6400 mg/kg Kgw (XX/427, 1971)
 - LD50 oral Kaninchen: ca. 4000 mg/kg Kgw (XX/427, 1971)
 - LD50 oral Hund: > 825 mg/kg Kgw (77/228, 1978)
- Dermal
 - LD50 dermal Ratte: > 2500 mg/kg Kgw (XX/427, 1971)

Tamol® PP: Acute Toxicity

- Inhalativ
 - LC50 inhalativ Ratte: > 4 mg/L (Aerosol, 4 Stunden) (XX/427, 1971)
 - LC50 inhalativ Meerschweinchen: > 4 mg/L (Aerosol, 4 Stunden) (XX/427, 1971)
- Injektion
 - LD50 intravenös Maus: > 300 mg/kg (07/0095-1, 2007)
 - LD50 intraperitoneal Maus: ca. 640 mg/kg (XX/427, 1971)

Tamol® PP: Local Toxicity

- Hautreizwirkung:
 - Nicht reizend am Kaninchen (XX/427, 1983)
- Schleimhautreizwirkung:
 - Nicht reizend am Kaninchenauge (98/197, 1999)
- Hautsensibilisierung:
 - Nicht sensibilisierend in einem Maximierungstest am Meerschweinchen (Induktion mit 5% und 50%iger Lösung; Auslösung mit 25%iger Lösung) (98/197, 1999)

Tamol[®] PP: Mutagenicity

- Nicht mutagen im Ames Test (98/197, 1999)

Tamol® PP: Chronic Toxicity

- 28 Tage Ratte oral (Futter):
 - NOAEL 4000 ppm LOAEL 8000 ppm Befunde: Harn-Parameter verändert, reversible absolute und relative Lebergewichtserhöhung (nur in männlichen Tieren, ohne histopathologisches Korrelat), sonst keine Veränderungen (77/228, 1978)
- 90 Tage Ratte oral (Futter):
 - NOAEL > 8000 ppm (77/228, 1978)
- 28 Tage Hund oral (Futter):
 - NOAEL > 8000 ppm (77/228, 1978).
- 90 Tage Hund oral Futter:
 - NOAEL > 3000 ppm (77/228, 1978)

Question to BfArM

- Is the toxicology data sufficient for a proof-of concept trial in humans with SARS-CoV 2 infection and COVID19?
-

GMP- Tamol[®] PP

Current regulatory situation

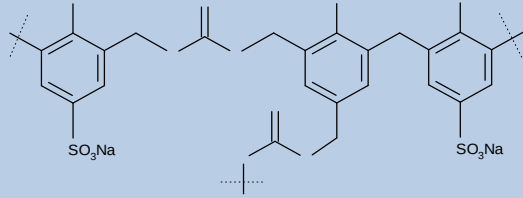
- Hybrid-registration of Tamol[®] PP for the use in the products of the Tannosynt-line (Almirall-Hermal) and Tannolact-line (Galderma)
-

GMP- Tamol[®] PP

GMP-Tamol[®] PP

- GMP-Tamol[®] PP in line with regulatory requirements for the use in SARS-CoV-2 infection can be generated by a commonly employed procedure
-

GMP- Tamol[®] PP



Tamol[®] PP powder
from production plant



GMP Condition

Tamol[®] PP powder + physiological NaCl solution



50 % solution



Sterilization Filtration



Spraydrying



Manufacturing of a sterile solution for clinical usage

GMP- Tamol[®] PP

GMP-Tamol[®] PP

- GMP-Tamol[®] PP in quantities for a proof-of-concept trial can be produced by Almirall Barcelona inhouse
-

Tamol[®] PP as Therapeutic

Therapeutic approach

- Aerosol for lung treatment
 - Aerosol device („asthma inhaler“)
 - Aerosol for ventilator use
-

Tamol[®] PP as Therapeutic

Therapeutic/preventive approach

- Nasal spray
 - Reduction of viral load, inhibition of entry via olfactory cell system
-

Tamol[®] PP as Therapeutic

Therapeutic/preventive approach

- Mouth-wash
 - Reduction of viral load, inhibition of viral spreading by aerosols during breathing, speaking etc.
-

Question to BfArM

- Is the process of generating GMP-Tamol[®] PP acceptable?
-

Clinical Trial Scenarios

Scenario I

- Patients with clinical symptoms in line with COVID 19 diagnosis
 - Positive testing for SARS-CoV 2
 - Placebo-controlled
 - Aerosol for lung and nose, mouth-wash
 - Endpoints: Clinical course, hospitalization rate, negativity for SARS-CoV 2
-

Clinical Trial Scenarios

Scenario (Backup 1)

- Contact people of virus spreaders
 - Placebo-controlled
 - Aerosol for nose, mouth-wash
 - Endpoints: Positivity for SARS-CoV 2, rate of people developing COVID 19 symptoms, clinical course
-

Clinical Trial Scenarios

Scenario (Backup 2)

- Patients hospitalized for COVID 19
 - Positive testing for SARS-CoV 2
 - Placebo-controlled
 - Aerosol for lung and nose, mouth-wash
 - Endpoints: Clinical course, need for assisted ventilation, death-rate, negativity for SARS-CoV 2
-

Question to BfArM

- Is the clinical trial scenario recognized to proof the efficacy of Tamol[®] PP to inhibit SARS-CoV 2 and to prevent/treat COVID19?
-

Drug Development Plan

TACtiC

(Tamol Application Concept in Coronavirus Infection)

TACTiC

Consortium

Ulrich Mrowietz, Kiel

Günter Scherr, BASF, Ludwigshafen

Sandra König, BASF, Ludwigshafen

Martin-Jochen Klatt, BASF, Ludwigshafen

Stefan Pöhlmann, DPZ, Göttingen

Rolf Hilgenfeld, Lübeck

Volker Koscielny, Almirall, Barcelona

Xavier Laurado, Almirall, Barcelona

Antoni Massa, Almirall, Barcelona

Ulrich Granzer, München

Scientific Lead and Coordinator

Lead Product Expert

Product Expert Assistance

Product Development Liaison

Virology Expert

Virology Expert

Product Development Team Lead

Pharmacology Team Lead

GMP/formulation Team Lead

Regulatory Expert

Vaccine versus Tamol[®] PP in COVID 19

	Vaccine	Tamol [®] PP
Prevention of infection	Yes	No
Treatment of infection/COVID19	No	Yes
Availability	1-5 years	< 1 year
Prevention of virus spreading	Partly	Yes
Cost	High	Low
Effective in important population subgroups (e.g. elderly, immunosuppressed, AIDS, cancer patients)	No (or to be shown)	Yes

Tamol[®] PP as Therapeutic

High Medical Need

- Until a safe and effective vaccine is commonly available and a respective vaccination campaign lead to a population protection new drugs are essential to treat the infection and the disease
 - Tamol[®] PP fills this gap
-

Tamol[®] PP General Summary

- **High activity against SARS-CoV 2**
 - High in vitro activity against human neutrophil elastase and proteinase 3
 - Low toxicity

 - GMP-feasibility
 - Cheap product
 - Simple storage, high product stability
-

TACTiC

Providing the New Drug to
Control Corona



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 15.02.2021

GESCHZ 10-2021-4296

Tamol PP: Wirkstoff zur Prävention und Behandlung von Sars-CoV-2

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 12.02.21

Anlage: -1-

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wie in unserem Bericht vom 04.01.2021 (GeschZ. 10-2020-115185) dargelegt und auch in unserer Antwort auf die Kleine Anfrage vom 25. Januar (GeschZ. 10-2021-121852) erwähnt, ist dem BfArM der Wirkstoff Tamol PP aus einem ersten wissenschaftlichen Beratungsgespräch bekannt.

Tamol PP wird nach unserer Kenntnis von Prof. Dr. med. Ulrich Mrowietz gemeinsam mit dem TACTiC-Consortium (Tamol Application Concept in Coronarvirus Infection) in der Indikation SARS-CoV-2 Infektion bzw. COVID-19 entwickelt. An dem TACTiC-Konsortium sind die Virologen Prof. Hilgenfeld (Lübeck) und Prof. Pöhlmann (DPZ, Göttingen), mehrere Experten der Firmen BASF und Almirall beteiligt. Das Konsortium wird regulatorisch von der Beratungsfirma Granzer Consulting unterstützt.

Tamol PP ist ein synthetisches Tannin, welches neben dem Einsatz als Gerbmittel in der Lederindustrie, auch als Lokalthapeutikum bei Hautentzündungen (in Deutschland u.a. als Tannolact®) seit vielen Jahren topisch angewendet wird.

In dem am 09. September 2020 mit dem BfArM geführten Beratungsgespräch hatte das Konsortium Daten u.a. zur in-vitro Hemmung der SARS-CoV-2-Replikation durch Tamol PP präsentiert. Neben einer Hemmung der Virusreplikation postulieren die Forscher auch

verschiedene andere protektive Mechanismen an Lunge und Blutgefäßen. Basierend auf diesen Daten stellte das Konsortium mehrere Konzeptideen einer klinischen Prüfung der Phase II bei COVID-19 mit einer Anwendung als Nasenspray, Aerosol oder Mundspülung vor. Dabei wurden sowohl therapeutische wie auch postexpositionsprophylaktische Szenarien für eine klinische Prüfung seitens des Konsortiums erwogen (s. Präsentation zum Beratungsgespräch in der Anlage).

Wie in unserem Bericht vom 04.01.2021 erläutert, hält das BfArM Tamol für prinzipiell förderungswürdig. Hintergrund für diese Empfehlung war auf Basis der begrenzt verfügbaren Daten, dass

1. die "lokale" Anwendung als Inhalat (bzw. Mundspülung) einen aus unserer Sicht sinnvollen Ansatz darstellt;
2. der Wirkmechanismus plausibel erscheint und mit entsprechenden präklinischen Daten belegt ist;
3. bereits durch die Zulassung in anderer Formulierung und Indikation Erfahrung mit der Substanz vorhanden ist;
4. es sich um eine inländische Firma handelt, bei der wir tatsächlich vorhandenen Förderungsbedarf annehmen.

Allerdings lagen dem BfArM für das Gespräch lediglich sehr begrenzte Daten vor, so dass dieses Gespräch, nicht einem klassischen wissenschaftlichen Beratungsgespräch mit einer ausführlichen Briefing-Dokumentation, strukturierten Fragenliste und Beratungsprotokoll entsprach, sondern eher den Charakter eines frühen Brainstormings aufwies. Die im Email-Verkehr mit dem BMF von Herrn Hinrich Habeck getätigte Aussage: "Herr Prof. Mrowietz hat aufgrund der Qualität der Daten und des Konzepts bereits eine Besprechung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gehabt, die das Konzept sehr gut finden und nach erfolgreicher klinischer Studie eine „fast track“-Zulassung in Aussicht gestellt haben," kann so nicht bestätigt werden. Vielmehr wurde angemerkt, dass die dargelegten Daten interessant seien, jedoch eine Reihe von Fragen offengeblieben sind und weitere Informationen für eine fundierte wissenschaftlich-regulatorische Beratung erforderlich seien. Die Gesprächspartner wurden darin bestärkt, die verfügbaren Daten zusammenzufassen und mit einem konkreten Konzept für die klinische Entwicklung (welches über die präsentierten, recht vagen „Szenarien“ hinausgeht) zu einem regelhaften Scientific Advice Meeting beim BfArM zu kommen. Hierfür wird im Vorfeld üblicherweise ein bis zu 50-seitiges Briefing Dokument eingereicht, welches dem BfArM eine eingehendere Befassung mit dem Projekt ermöglicht. Dass eine erfolgreiche, die Wirksamkeit und Sicherheit in der beantragten Indikation bestätigenden, klinischen Studie in Anbetracht des dringenden medizinischen Bedarfs für Arzneimittel gegen SARS-CoV-2/COVID ein beschleunigtes Zulassungsverfahren ermöglichen kann, wurde bestätigt. Allerdings liegt hierzu die endgültige Entscheidung bei der EMA.

Da es seit September 2020 keinen weiteren Kontakt mit dem BfArM gegeben hat, ist nicht klar, in welchem Stadium der Entwicklung sich Tamol derzeit befindet. In der Email von Herrn Habeck (7. Februar 2021) ist erwähnt: „Eine Zusammenfassung der bisherigen Arbeiten und des Konzepts findest Du im Anhang.“ Dieser Anhang war der Email an das BfArM nicht zu entnehmen.

Zusammenfassung

Die für das Gespräch mit dem BfArM am 9. September vorgelegten, begrenzten Daten wurden als interessant erachtet. Ob der Wirkstoff, wie in der Email von Herrn Habeck postuliert „als Nasenspray und/oder Gurgellösung (...) zur Prävention oder Reduzierung der Viruslast eingesetzt werden [kann], um eine Erkrankung zu verhindern oder den Krankheitsverlauf deutlich abzuschwächen“, lässt sich basierend auf den dem BfArM vorliegenden Daten nicht abschätzen. Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs waren genauere Konzepte für die klinische Entwicklung/eine klinische Prüfung nicht verfügbar. Neuere Informationen liegen dem BfArM bisher nicht vor.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>; <covid-19-vaccines@bmg.bund.de>
11 BMG <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 10 BfArM
<10@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
CC: <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 05.08.2022 14:50:59
Betreff: Bericht: "Tecovirimat"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 05.08.2022

GESCHZ 10-2022-39887

Tecovirimat bei Affenpocken - HERA-Konzept

Ihre Zeichen und Nachricht vom: AZ: PGB-42002-07

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf den oben genannten Erlass berichten wir wie folgt:

In Deutschland wurden bisher keine klinischen Prüfungen mit Tecovirimat in der Indikation „Affenpocken“ beantragt.

Die klinische Prüfung mit dem Titel „*Cohort study of treatment outcomes in human Monkeypox virus disease*“ (EU-CT Nr. 2022-50131-42-00) wurde als minimal-interventionelle klinische Prüfung (low intervention clinical trial) mit dem Prüfpräparat Tecovirimat in den Mitgliedstaaten Belgien, Frankreich, Spanien (berichterstattender Mitgliedstaat, RMS), Irland, Italien, Niederlande, Norwegen und Portugal auf der Basis der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 vom Sponsor „University of Oxford“ eingereicht. Für den allgemeinen Teil I des Bewertungsberichts (Prüfplan, Prüferinformation, IMPD etc.) wurde vom RMS am 5. Juli eine Genehmigung mit Auflagen erteilt. Zu Teil II des Bewertungsberichts, der die nationalen Elemente des Antrags bewertet, wurden sowohl vom RMS wie auch drei weiteren beteiligten Mitgliedstaaten (MSC) Auflagen erteilt. Abschließend genehmigt ist die klinische Prüfung bisher nur in Belgien, Irland, Frankreich und Italien, in allen Fällen mit Auflagen. Gemäß Clinical Trials

Information System (CTIS) hat die Studie in keinem der beteiligten Mitgliedstaaten bisher rekrutiert (Stand 4. August).

Ob eine nachträgliche Einbeziehung Deutschlands in das laufende Erstgenehmigungsverfahren vor Entscheidung der vier noch offenen Genehmigungen in den anderen MSC technisch möglich ist, ist eher unwahrscheinlich. Auf jeden Fall könnte Deutschland in dem Verfahren einer „späteren Hinzufügung eines betroffenen Mitgliedstaats“ nach Artikel 14 der Verordnung einbezogen werden und die klinische Prüfung vermutlich rasch genehmigen, sofern sich seitens der Bewertung zu Teil II durch die zuständige Ethik-Kommission keine wesentlichen Hindernisse ergeben.

Unseres Wissens nach hatte ein deutsches STAKOB-Behandlungszentrum (Uniklinikum Frankfurt) bereits im Mai Interesse an einer Studienteilnahme signalisiert und hierzu auch den Sponsor kontaktiert, jedoch bisher keine Rückmeldung erhalten. Darüber hinaus befinden sich offenbar national seitens des RKI einige Beobachtungsstudien zu Affenpocken in Vorbereitung. Hierzu sind bisher jedoch keine Informationen publiziert.

Die Absicht eine große randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie zur Anwendung von Tecovirimat bei Affenpocken durchzuführen, wird aus wissenschaftlich-regulatorischer Sicht unterstützt. Gegebenenfalls wäre aus unserer Sicht – in Anbetracht des Sicherheitsprofils des Wirkstoffs – auch eine Studie in infizierten Patienten, die gemäß aktuellen Empfehlungen nicht als behandlungsbedürftig eingestuft werden, denkbar. Einzelheiten einer solchen Studie, z. B. zu Ein- und Ausschlusskriterien oder Endpunkten sollten unseres Erachtens im Vorfeld unbedingt mit regulatorischen Behörden diskutiert werden, z. B. mit der EMA Emergency Task Force (ETF).

i. V. K. B.

Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 05.08.2022

GESCHZ 10-2022-39887

Tecovirimat bei Affenpocken - HERA-Konzept

Ihre Zeichen und Nachricht vom: AZ: PGB-42002-07

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf den oben genannten Erlass berichten wir wie folgt:

In Deutschland wurden bisher keine klinischen Prüfungen mit Tecovirimat in der Indikation „Affenpocken“ beantragt.

Die klinische Prüfung mit dem Titel „*Cohort study of treatment outcomes in human Monkeypox virus disease*“ (EU-CT Nr. 2022-50131-42-00) wurde als minimal-interventionelle klinische Prüfung (low intervention clinical trial) mit dem Prüfpräparat Tecovirimat in den Mitgliedstaaten Belgien, Frankreich, Spanien (berichterstattender Mitgliedstaat, RMS), Irland, Italien, Niederlande, Norwegen und Portugal auf der Basis der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 vom Sponsor „University of Oxford“ eingereicht. Für den allgemeinen Teil I des Bewertungsberichts (Prüfplan, Prüferinformation, IMPD etc.) wurde vom RMS am 5. Juli eine Genehmigung mit Auflagen erteilt. Zu Teil II des Bewertungsberichts, der die nationalen Elemente des Antrags bewertet, wurden sowohl vom RMS wie auch drei weiteren beteiligten Mitgliedstaaten (MSC) Auflagen erteilt. Abschließend genehmigt ist die klinische Prüfung bisher nur in Belgien, Irland, Frankreich und Italien, in allen Fällen mit Auflagen. Gemäß Clinical Trials Information System (CTIS) hat die Studie in keinem der beteiligten Mitgliedstaaten bisher rekrutiert (Stand 4. August).

Ob eine nachträgliche Einbeziehung Deutschlands in das laufende Erstgenehmigungsverfahren vor Entscheidung der vier noch offenen Genehmigungen in den anderen MSC technisch möglich ist, ist eher unwahrscheinlich. Auf jeden Fall könnte Deutschland in dem Verfahren einer „späteren Hinzufügung eines betroffenen Mitgliedstaats“ nach Artikel 14 der Verordnung einbezogen werden und die klinische Prüfung vermutlich rasch genehmigen, sofern sich seitens der Bewertung zu Teil II durch die zuständige Ethik-Kommission keine wesentlichen Hindernisse ergeben.

Unseres Wissens nach hatte ein deutsches STAKOB-Behandlungszentrum (Uniklinikum Frankfurt) bereits im Mai Interesse an einer Studienteilnahme signalisiert und hierzu auch den Sponsor kontaktiert, jedoch bisher keine Rückmeldung erhalten. Darüber hinaus befinden sich offenbar national seitens des RKI einige Beobachtungsstudien zu Affenpocken in Vorbereitung. Hierzu sind bisher jedoch keine Informationen publiziert.

Die Absicht eine große randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie zur Anwendung von Tecovirimat bei Affenpocken durchzuführen, wird aus wissenschaftlich-regulatorischer Sicht unterstützt. Gegebenenfalls wäre aus unserer Sicht – in Anbetracht des Sicherheitsprofils des Wirkstoffs – auch eine Studie in infizierten Patienten, die gemäß aktuellen Empfehlungen nicht als behandlungsbedürftig eingestuft werden, denkbar. Einzelheiten einer solchen Studie, z. B. zu Ein- und Ausschlusskriterien oder Endpunkten sollten unseres Erachtens im Vorfeld unbedingt mit regulatorischen Behörden diskutiert werden, z. B. mit der EMA Emergency Task Force (ETF).

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
CC: <1@bmg.bund.de>; <11@bmg.bund.de>; 32 <32@bfarm.de>;
3 BfArM <3@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>
Gesendet am: 03.09.2020 16:36:46
Betreff: Bericht: "Terminanfrage antiviraler Wirkstoff zur Behandlung
einer SARS-CoV-2 Infektion#0006 Bericht

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß

Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 03.09.2020

GESCHZ 10-2020-92744

Terminanfrage antiviraler Wirkstoff zur Behandlung einer SARS-CoV-2 Infektion

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 02.09.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

MK-4482, ehemals EIDD-2801, ist ein oral bioverfügbares antivirales Breitspektrum-Nukleosidanalogon. Die Hemmung der Replikation vieler RNA-Viren konnte für die mit MK-4482 verwandten Substanzen NHC bzw. EIDD-1931 in vitro, unter anderem in mit SARS-CoV-2 infizierten humanen Lungenepithelzellen, nachgewiesen werden.

Die relevanten klinischen Studien zu MK-4482 laufen derzeit bzw. befinden sich noch in Planung. Eine seriöse Einschätzung der Erfolgsaussichten dieser Substanz in der Therapie von COVID-19 ist auf Basis des derzeitigen Wissensstandes nicht möglich.

Gemäß Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ist das zentrale EU-Genehmigungsverfahren zur Zulassung von Humanarzneimitteln, die einen *neuen* Wirkstoff enthalten und deren therapeutische Indikation die Behandlung von Viruserkrankungen ist, obligat. Daher muss MK-4482 in einem zentralen Verfahren zugelassen werden.

Das BfArM hat bisher weder einen Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung noch einen Antrag für ein nationales wissenschaftliches Beratungsgespräch erhalten. Am 20. August erhielt die Firma MSD eine wissenschaftliche Beratung durch die Scientific Advice Working Party (SAWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel der europäischen Arzneimittelagentur. Gegenstand der schriftlichen Beratung waren klinische Prüfungen mit MK-4482 bei COVID-19.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 03.09.2020

GESCHZ 10-2020-92744

Terminanfrage antiviraler Wirkstoff zur Behandlung einer SARS-CoV-2 Infektion

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 02.09.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

MK-4482, ehemals EIDD-2801, ist ein oral bioverfügbares antivirales Breitspektrum-Nukleosidanalogon. Die Hemmung der Replikation vieler RNA-Viren konnte für die mit MK-4482 verwandten Substanzen NHC bzw. EIDD-1931 in vitro, unter anderem in mit SARS-CoV-2 infizierten humanen Lungenepithelzellen, nachgewiesen werden.

Die relevanten klinischen Studien zu MK-4482 laufen derzeit bzw. befinden sich noch in Planung. Eine seriöse Einschätzung der Erfolgsaussichten dieser Substanz in der Therapie von COVID-19 ist auf Basis des derzeitigen Wissensstandes nicht möglich.

Gemäß Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ist das zentrale EU-Genehmigungsverfahren zur Zulassung von Humanarzneimitteln, die einen *neuen* Wirkstoff enthalten und deren therapeutische Indikation die Behandlung von Viruserkrankungen ist, obligat. Daher muss MK-4482 in einem zentralen Verfahren zugelassen werden.

Das BfArM hat bisher weder einen Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung noch einen Antrag für ein nationales wissenschaftliches Beratungsgespräch erhalten. Am 20. August erhielt die Firma MSD eine wissenschaftliche Beratung durch die Scientific Advice Working Party (SAWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel der europäischen Arzneimittelagentur. Gegenstand der schriftlichen Beratung waren klinische Prüfungen mit MK-4482 bei COVID-19.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>
3 BfArM <3@bfarm.de>; [REDACTED]
CC: [REDACTED] 10 BfArM <10@bfarm.de>
Gesendet am: 25.01.2021 17:53:19
Betreff: Bericht: "Therapeutische Möglichkeit: "Ivermectin bei Covid-19""

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

Herr Prof. Dr. Karl Broich
53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 25.01.2021

GESCHZ 3.01-2021-0139

Therapeutische Möglichkeit: "Ivermectin bei Covid-19"

(Folgeerlass zu 2020-102468 vom 19.10.2020)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 1 BMG vom 25.01.2021

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nachfolgend nehmen wir Stellung zu der Vorabveröffentlichung „Preliminary meta-analysis of randomised trials of ivermectin to treat SARS-CoV2 infection“ und dem Schreiben von Infectopharm vom 22. Januar 2021.

Die Meta-Analyse von Andrew Hill et al, die als „Preprint“ veröffentlicht wurde, fasst die Daten aus 18 randomisierten, klinischen Studien zusammen, in denen Ivermectin zur Behandlung von COVID-19 bei 2.282 Patienten angewendet wurde. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es unter Anwendung von Ivermectin u. a. zu einer Reduzierung der Viruslast sowie einer Verkürzung der Verweildauer von COVID-19-Patienten im Krankenhaus kommt. Allerdings weisen die Meta-Analyse und insbesondere die ihr zugrundeliegenden Studien einige Schwächen auf.

Der Großteil der in die Analyse eingeschlossenen Studien (12 von 18) sind bisher nicht veröffentlicht oder nur als ungeprüfte Vorveröffentlichung („Preprint“) publiziert worden. Die Einschlusskriterien für Patienten sind zwischen den Studien verschieden; in einigen Untersuchungen wurden mild/moderat erkrankte, in anderen schwer erkrankte Patienten eingeschlossen. Die Studien unterscheiden sich auch hinsichtlich der Vergleichstherapien, der Dosierungen von Ivermectin sowie der Dauer der Anwendung (Einzelanwendung vs. Mehrfachanwendung). In allen Studien wurde Ivermectin in Kombination mit einer nicht näher

spezifizierten Standardtherapie, zum Teil auch in Kombination mit dem Antibiotikum Doxycyclin angewendet. Zusätzlich wurden verschiedene klinische Endpunkte untersucht und die Definition von „klinischer Genesung“ unterscheidet sich ebenfalls zwischen den Studien. Es fehlen zudem eine Reihe von Angaben zu den einzelnen Untersuchungen. In ihrer Gesamtheit erschweren diese Faktoren deutlich die Bewertung der Ergebnisse - sowohl der Einzelstudien als auch der Ergebnisse der Meta-Analyse. Der Hauptautor der Studie Andrew Hill schreibt als Fazit der Meta-Analyse selbst, dass eine größere und angemessenere randomisierte klinische Studie durchgeführt werden muss, bevor eine abschließende Evaluierung der Wirksamkeit von Ivermectin zur Behandlung von COVID-19 vorgenommen werden kann.

Das BfArM sieht daher weiterhin die Anwendung von Ivermectin auf der Basis der vorliegenden Daten zum aktuellen Zeitpunkt als nicht hinreichend belegt an.

In Ihrem Schreiben von 22. Januar 2021 berichtet die Firma Infectopharm, dass sowohl die STAKOB als auch die WHO ihre Empfehlungen für den Einsatz von Ivermectin entsprechend eines aktuellen Updates der National Institute of Health (NIH) anpassen werden.

Das NIH überarbeitet derzeit seine Therapiehinweise zu Ivermectin und verweist vorübergehend auf eine Stellungnahme zur Verwendung von Ivermectin für die Behandlung von COVID-19. Diese Stellungnahme schlussfolgert, dass unzureichende Daten sowohl für als auch gegen den Einsatz von Ivermectin bei COVID-19 vorhanden wären. Dies könnte bedeuten, dass das NIH seine negative Empfehlung gegen eine Anwendung von Ivermectin bei COVID-19 außerhalb klinischer Studien durch eine neutralere Empfehlung ersetzt. Das NIH hält allerdings weiterhin Ergebnisse aus guten klinischen Studien für nötig, um die Rolle von Ivermectin bei der Behandlung von COVID-19 zu klären (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-ivermectin/>).

Aus wissenschaftlicher Sicht wäre daher nicht ersichtlich, warum Ivermectin nun vermehrt eingesetzt werden sollte. Weiterhin ist es in Deutschland Standard, den Einsatz nicht zugelassener Medikamente nur in klinischen Studien zu empfehlen. Das BfArM hat keine Kenntnis zu einem vermehrten Abruf von Ivermectin aus Klinikapotheken in Deutschland. Darüber hinaus liegen dem BfArM derzeit keine gemeldeten Lieferengpässe zu Ivermectin vor.

Das BfArM rechnet daher derzeit nicht mit einer Revision der Therapiehinweise des STAKOBs oder der WHO und kann der Darstellung von Infectopharm nicht folgen.

Die aktuelle Empfehlung des STAKOBs lautet:

„Ivermectin (Scabioral®)

Das Anti-Parasitikum Ivermectin wurde und wird in verschiedenen klinischen Studien bei COVID-19 Erkrankung untersucht. Die bisher vorliegenden Daten sind allerdings aus Sicht der Autoren für den

Beleg der Wirksamkeit nicht ausreichend. Die Anwendung von Ivermectin sollte daher nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.“

In der COVID-19 European Task Force der EMA wird das Thema Ivermectin voraussichtlich in den kommenden Wochen thematisiert werden.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

Herr Prof. Dr. Karl Broich
53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 25.01.2021

GESCHZ 3.01-2021-0139

Therapeutische Möglichkeit: "Ivermectin bei Covid-19"

(Folgeerlass zu 2020-102468 vom 19.10.2020)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 1 BMG vom 25.01.2021

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nachfolgend nehmen wir Stellung zu der Vorabveröffentlichung „Preliminary meta-analysis of randomised trials of ivermectin to treat SARS-CoV2 infection“ und dem Schreiben von Infectopharm vom 22. Januar 2021.

Die Meta-Analyse von Andrew Hill et al, die als „Preprint“ veröffentlicht wurde, fasst die Daten aus 18 randomisierten, klinischen Studien zusammen, in denen Ivermectin zur Behandlung von COVID-19 bei 2.282 Patienten angewendet wurde. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es unter Anwendung von Ivermectin u. a. zu einer Reduzierung der Viruslast sowie einer Verkürzung der Verweildauer von COVID-19-Patienten im Krankenhaus kommt. Allerdings weisen die Meta-Analyse und insbesondere die ihr zugrundeliegenden Studien einige Schwächen auf.

Der Großteil der in die Analyse eingeschlossenen Studien (12 von 18) sind bisher nicht veröffentlicht oder nur als ungeprüfte Vorveröffentlichung („Preprint“) publiziert worden. Die Einschlusskriterien für Patienten sind zwischen den Studien verschieden; in einigen Untersuchungen wurden mild/moderat erkrankte, in anderen schwer erkrankte Patienten eingeschlossen. Die Studien unterscheiden sich auch hinsichtlich der Vergleichstherapien, der Dosierungen von Ivermectin sowie der Dauer der Anwendung (Einzelanwendung vs. Mehrfachanwendung). In allen Studien wurde Ivermectin in Kombination mit einer nicht näher

spezifizierten Standardtherapie, zum Teil auch in Kombination mit dem Antibiotikum Doxycyclin angewendet. Zusätzlich wurden verschiedene klinische Endpunkte untersucht und die Definition von „klinischer Genesung“ unterscheidet sich ebenfalls zwischen den Studien. Es fehlen zudem eine Reihe von Angaben zu den einzelnen Untersuchungen. In ihrer Gesamtheit erschweren diese Faktoren deutlich die Bewertung der Ergebnisse - sowohl der Einzelstudien als auch der Ergebnisse der Meta-Analyse. Der Hauptautor der Studie Andrew Hill schreibt als Fazit der Meta-Analyse selbst, dass eine größere und angemessenere randomisierte klinische Studie durchgeführt werden muss, bevor eine abschließende Evaluierung der Wirksamkeit von Ivermectin zur Behandlung von COVID-19 vorgenommen werden kann.

Das BfArM sieht daher weiterhin die Anwendung von Ivermectin auf der Basis der vorliegenden Daten zum aktuellen Zeitpunkt als nicht hinreichend belegt an.

In Ihrem Schreiben von 22. Januar 2021 berichtet die Firma Infectopharm, dass sowohl die STAKOB als auch die WHO ihre Empfehlungen für den Einsatz von Ivermectin entsprechend eines aktuellen Updates der National Institute of Health (NIH) anpassen werden.

Das NIH überarbeitet derzeit seine Therapiehinweise zu Ivermectin und verweist vorübergehend auf eine Stellungnahme zur Verwendung von Ivermectin für die Behandlung von COVID-19. Diese Stellungnahme schlussfolgert, dass unzureichende Daten sowohl für als auch gegen den Einsatz von Ivermectin bei COVID-19 vorhanden wären. Dies könnte bedeuten, dass das NIH seine negative Empfehlung gegen eine Anwendung von Ivermectin bei COVID-19 außerhalb klinischer Studien durch eine neutralere Empfehlung ersetzt. Das NIH hält allerdings weiterhin Ergebnisse aus guten klinischen Studien für nötig, um die Rolle von Ivermectin bei der Behandlung von COVID-19 zu klären (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-ivermectin/>).

Aus wissenschaftlicher Sicht wäre daher nicht ersichtlich, warum Ivermectin nun vermehrt eingesetzt werden sollte. Weiterhin ist es in Deutschland Standard, den Einsatz nicht zugelassener Medikamente nur in klinischen Studien zu empfehlen. Das BfArM hat keine Kenntnis zu einem vermehrten Abruf von Ivermectin aus Klinikapotheken in Deutschland. Darüber hinaus liegen dem BfArM derzeit keine gemeldeten Lieferengpässe zu Ivermectin vor.

Das BfArM rechnet daher derzeit nicht mit einer Revision der Therapiehinweise des STAKOBs oder der WHO und kann der Darstellung von Infectopharm nicht folgen.

Die aktuelle Empfehlung des STAKOBs lautet:

„Ivermectin (Scabioral®)

Das Anti-Parasitikum Ivermectin wurde und wird in verschiedenen klinischen Studien bei COVID-19 Erkrankung untersucht. Die bisher vorliegenden Daten sind allerdings aus Sicht der Autoren für den

Beleg der Wirksamkeit nicht ausreichend. Die Anwendung von Ivermectin sollte daher nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.“

In der COVID-19 European Task Force der EMA wird das Thema Ivermectin voraussichtlich in den kommenden Wochen thematisiert werden.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
CC: '11 BMG' <11@bmg.bund.de>; '1 BMG' <1@bmg.bund.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 35 <35@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 03.07.2020 12:52:58
Betreff: Bericht: "Therapie COVID 19: Neue Erkenntnisse zur Evidenzlage camostathaltiger Arzneimittel (Folgerlass zu 2020-58174)"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 03.07.2020

GESCHZ 10-2020-80728

**Therapie COVID 19: neue Erkenntnisse zur Evidenzlage camostathaltiger Arzneimittel
(Folgeerlass zu 2020-58174)**

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 02.07.2020

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf o. g. Erlass berichten wir wie folgt:

Seit unserem letzten Bericht zu Camostat vom 17.03.2020 (GeschZ. 6-2020-58174) liegen uns keine wesentlichen neuen Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit von Camostat mesilat zur Therapie von COVID-19 vor. Es gibt weiterhin keine Tiermodell-Daten oder Studienergebnisse klinischer Untersuchungen, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Camostat mesilat bei Infektion mit SARS-CoV-2 belegen.

In den USA wird Camostat mesilat derzeit in einer randomisierten mehrarmigen Studie in COVID-19-positiven Hochrisiko-Patienten gegen verschiedene Hydroxychloroquin-haltige Therapieregime getestet (NCT04374019). Im Rahmen einer dänischen Phase-II-Studie (CamoCO-19) wird Camostat mesilat Placebo-kontrolliert bei COVID-19-Patienten untersucht (NCT04321096). Erste Ergebnisse dieser Studie werden frühestens im Dezember 2020 erwartet.

In Deutschland wurde bisher eine klinische Prüfung mit Camostat (in Kombination mit Niclosamid) beantragt und genehmigt. Die von der Charité Research Organisation GmbH, einer Tochtergesellschaft der Charité - Universitätsmedizin Berlin, eingereichte Phase II-Studie mit dem Titel „A randomized, single blind, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the

safety and preliminary efficacy of Niclosamide and Camostat alone and in combination to treat Covid-19 ("NICCAM")" wurde am 17. Juni vom BfArM genehmigt. Leiter der klinischen Prüfung ist Prof. Martin Witzenth. In die klinische Prüfung sollen 72 Patienten mit milder bis moderater COVID-19-Erkrankung eingeschlossen werden. Mit der Charité Research Organisation hatte das BfArM zum Design der oben genannten Studie am 17. April 2020 ein Beratungsgespräch durchgeführt.

Eine weitere für Deutschland geplante multizentrische randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Prüfung der Phase IIIb/IV, die die Kombination von Camostat mesilat und Hydroxychloroquin bei Patienten mit moderater COVID-19-Erkrankung untersuchen soll, wurde bisher noch nicht beim BfArM eingereicht (CLOCC-Trial). Laut Eintrag in der Studiendatenbank clinicaltrials.gov sind 334 Patienten vorgesehen, jedoch wurde die Rekrutierung für diese Studie noch nicht gestartet. Als Sponsor ist die Universität Düsseldorf angegeben (NCT04338906).

Aufgrund der kürzlich publizierten negativen Daten zur Anwendung von Hydroxychloroquin bei COVID-19 ist derzeit unklar, ob die genannten Studien mit Hydroxychloroquin mit dem geplanten Studiendesign anlaufen werden und verwertbare Ergebnisse liefern können. Ergebnisse zu den oben genannten Studien liegen uns bisher nicht vor. Aufgrund der geringen Fallzahlen an Patienten mit COVID-19-Infektion in Deutschland und Dänemark ist momentan unklar, ob genügend Patienten in die Studien eingeschlossen werden können, um valide Ergebnisse zu erzielen.

In einem kürzlich publizierten Preprint einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie in Südkorea wurde von einem schwachen Hinweis für einen möglichen protektiven Effekt von Camostat mesilat vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 berichtet (Huh et al., 2020¹). In dieser Studie war die Anwendung von Camostat mesilat mit einem geringeren Risiko der Infektion mit SARS-CoV-2 (aOR, 0,45; 95 % KI, 0,20-1,02) verbunden. Allerdings waren die Fallzahlen sehr klein, die Unterschiede in den Analysen nicht signifikant, Daten zur Schwere der COVID-19-Erkrankung lagen nicht vor und der Studientyp der retrospektiven Fall-Kontroll-Studie kann allenfalls Hinweise auf eine mögliche Assoziation liefern und ist für einen Nachweis ungeeignet.

¹ Huh K, Ji W, Kang M, Hong J, Bae GH, Lee R, Na Y, Choi H, Gong SY, Jaehun J. Association of previous medications with the risk of COVID-19: a nationwide claims-based study from South Korea doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20089904>

Auf seiner Webseite hat das BfArM „Hinweise zu individuellen Heilversuchen mit Camostat mesilat bei stationär behandelten Patienten mit COVID-19“ veröffentlicht (<https://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themendossiers/Coronavirus/node.html>).

Die Informationen werden fortlaufend aktualisiert.

i. V. 

Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 03.07.2020

GESCHZ 10-2020-80728

**Therapie COVID 19: neue Erkenntnisse zur Evidenzlage camostathaltiger Arzneimittel
(Folgeerlass zu 2020-58174)**

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 02.07.2020

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf o. g. Erlass berichten wir wie folgt:

Seit unserem letzten Bericht zu Camostat vom 17.03.2020 (GeschZ. 6-2020-58174) liegen uns keine wesentlichen neuen Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit von Camostat mesilat zur Therapie von COVID-19 vor. Es gibt weiterhin keine Tiermodell-Daten oder Studienergebnisse klinischer Untersuchungen, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Camostat mesilat bei Infektion mit SARS-CoV-2 belegen.

In den USA wird Camostat mesilat derzeit in einer randomisierten mehrarmigen Studie in COVID-19-positiven Hochrisiko-Patienten gegen verschiedene Hydroxychloroquin-haltige Therapieregime getestet (NCT04374019). Im Rahmen einer dänischen Phase-II-Studie (CamoCO-19) wird Camostat mesilat Placebo-kontrolliert bei COVID-19-Patienten untersucht (NCT04321096). Erste Ergebnisse dieser Studie werden frühestens im Dezember 2020 erwartet.

In Deutschland wurde bisher eine klinische Prüfung mit Camostat (in Kombination mit Niclosamid) beantragt und genehmigt. Die von der Charité Research Organisation GmbH, einer Tochtergesellschaft der Charité - Universitätsmedizin Berlin, eingereichte Phase II-Studie mit dem Titel „A randomized, single blind, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the safety and preliminary efficacy of Niclosamide and Camostat alone and in combination to treat

Covid-19 ("NICCAM") wurde am 17. Juni vom BfArM genehmigt. Leiter der klinischen Prüfung ist Prof. Martin Witzénrath. In die klinische Prüfung sollen 72 Patienten mit milder bis moderater COVID-19-Erkrankung eingeschlossen werden. Mit der Charité Research Organisation hatte das BfArM zum Design der oben genannten Studie am 17. April 2020 ein Beratungsgespräch durchgeführt.

Eine weitere für Deutschland geplante multizentrische randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Prüfung der Phase IIIb/IV, die die Kombination von Camostat mesilat und Hydroxychloroquin bei Patienten mit moderater COVID-19-Erkrankung untersuchen soll, wurde bisher noch nicht beim BfArM eingereicht (CLOCC-Trial). Laut Eintrag in der Studiendatenbank clinicaltrials.gov sind 334 Patienten vorgesehen, jedoch wurde die Rekrutierung für diese Studie noch nicht gestartet. Als Sponsor ist die Universität Düsseldorf angegeben (NCT04338906).

Aufgrund der kürzlich publizierten negativen Daten zur Anwendung von Hydroxychloroquin bei COVID-19 ist derzeit unklar, ob die genannten Studien mit Hydroxychloroquin mit dem geplanten Studiendesign anlaufen werden und verwertbare Ergebnisse liefern können. Ergebnisse zu den oben genannten Studien liegen uns bisher nicht vor. Aufgrund der geringen Fallzahlen an Patienten mit COVID-19-Infektion in Deutschland und Dänemark ist momentan unklar, ob genügend Patienten in die Studien eingeschlossen werden können, um valide Ergebnisse zu erzielen.

In einem kürzlich publizierten Preprint einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie in Südkorea wurde von einem schwachen Hinweis für einen möglichen protektiven Effekt von Camostat mesilat vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 berichtet (Huh et al., 2020¹). In dieser Studie war die Anwendung von Camostat mesilat mit einem geringeren Risiko der Infektion mit SARS-CoV-2 (aOR, 0,45; 95 % KI, 0,20-1,02) verbunden. Allerdings waren die Fallzahlen sehr klein, die Unterschiede in den Analysen nicht signifikant, Daten zur Schwere der COVID-19-Erkrankung lagen nicht vor und der Studientyp der retrospektiven Fall-Kontroll-Studie kann allenfalls Hinweise auf eine mögliche Assoziation liefern und ist für einen Nachweis ungeeignet.

¹ Huh K, Ji W, Kang M, Hong J, Bae GH, Lee R, Na Y, Choi H, Gong SY, Jaehun J. Association of previous medications with the risk of COVID-19: a nationwide claims-based study from South Korea doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20089904>

Auf seiner Webseite hat das BfArM „Hinweise zu individuellen Heilversuchen mit Camostat mesilat bei stationär behandelten Patienten mit COVID-19“ veröffentlicht (https://www.bfarm.de/DE/Service/Presse/Themendossiers/Coronavirus/_node.html).

Die Informationen werden fortlaufend aktualisiert.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>
CC: 6 BfArM <6@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; [REDACTED]
Gesendet am: 17.03.2020 10:09:47
Betreff: Bericht: "Therapie COVID-19"

Lieber [REDACTED]

bitte finden Sie anbei einen Bericht zu den derzeit diskutierten Therapieoptionen bei COVID-19, dieser entspricht dem aktuellen Zwischenstand und geht auch auf die einzelnen Punkte unseres E-Mail-Verkehrs vom Wochenende ein.

Wir werden den Bericht kontinuierlich aktualisieren und anpassen.

Freundliche Grüße
Karl Broich

Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 17.03.2020

GESCHZ 6-2020-58174

Therapie COVID-19

Berichterstatter/in: [REDACTED]
[REDACTED]

1. Zusammenfassung experimentelle Therapeutika COVID-19

Hier ist zu unterscheiden zwischen neuartigen, bisher nirgendwo zugelassenen Arzneimitteln (Gruppe 1, in der nachfolgenden Beschreibung der Einzelsubstanzen mit * gekennzeichnet) und sogenannten „repurposed drugs“, d.h. Arzneimittel, die für andere Indikationen zugelassen sind und für die es entweder rein mechanistische Überlegungen oder Hinweise aus spezifischen Studien, zu deren Wirkungen auf die Vermehrung von Coronaviren, gibt (Gruppe 2). Die untenstehende Liste ist dynamisch. Täglich tauchen neue Kandidaten auf, für die die Rationale – wie auch bei vielen der nachstehenden Wirkstoffe – nicht immer nachvollziehbar ist.

Übersicht Substanzklassen

1. Antiviralia:
 - a. Breitspektrum
 - i. Remdesivir (1)
 - ii. Ribavirin (2)
 - b. Proteasehemmer für die Behandlung der HIV-Infektion
 - i. Lopinavir/Ritonavir (2)
 - ii. Darunavir/Cobicistat (2)
 - iii. ASC09 (1)
 - c. Nukleosidische Reverse Transkriptasehemmer
 - i. Tenofovir (2, Prodrugs: TDF oder TAF) + Emtricitabin (2)
 - ii. Azvudine (1)

- d. Zur Behandlung der Influenza
 - i. Favipiravir (2, nicht in der EU zugelassen)
 - ii. Umifenovir (2, in Russland und China zugelassen)
 - iii. Oseltamivir (2)
 - iv. Baloxavir Marboxil (2, nicht in der EU zugelassen)
- 2. Andere Antiinfektiva
 - a. Malariamittel
 - i. Chloroquin (2)
 - ii. Nitaxozanid (2, nicht in der EU zugelassen)
- 3. Interferone
 - i. Interferon-alpha (2)
 - ii. Interferon-beta 1a, 1b (2)
 - iii. Andere Interferone (1, 2)
- 4. Sonstige
 - i. Camostat (2)
 - ii. Nafamostat (2)
 - iii. APN01 (1)

Remdesivir (nicht zugelassen)

Remdesivir (GS-5734) ist ein Nukleotid-Prodrug mit antiviraler Aktivität gegen verschiedene RNA-Viren, einschließlich Filoviren (Ebola, Marburg), Coronaviren (MERS-CoV, SARS-CoV), Paramyxoviren (Masern, Nipah, Hendra) und Flaviviren. Das Arzneimittel befindet sich in der klinischen Entwicklung und ist in keinem Land zugelassen. Es wurde bereits in klinischen Studien und im Rahmen von Compassionate Use Programmen bei Ebola-infizierten Patienten angewendet. Die Anwendung von Remdesivir scheint weitgehend sicher zu sein.

Aufgrund der vorliegenden in-vitro und in-vivo Daten wird derzeit angenommen, dass Remdesivir in der Behandlung von an COVID-19 erkrankten Patienten wirksam sein könnte. Zwei kontrollierte klinische Studien mit Remdesivir werden in Kürze in Deutschland gestartet. Die Genehmigung durch das BfArM ist bereits erfolgt. Im Rahmen von individuellen Heilversuchen wird es bei COVID-19 u. a. auch in Deutschland eingesetzt. Die Erfahrungen aus den Heilversuchen reichen für eine solide Beurteilung der Wirksamkeit nicht aus, der Ansatz wird aber derzeit am vielversprechendsten angesehen.

Ribavirin

Ribavirin (Rebetol® u. a.) ist in Deutschland in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen. Das synthetisch hergestellte Guanosin-Analogon interferiert mit der viralen RNA-Synthese und wirkt antiviral auf eine Reihe von Viren. In anderen Ländern wird es, teilweise im Off-Label Use, auch bei verschiedenen anderen Viruserkrankungen wie Lassa-Fieber, Krim-Kongo-Fieber oder Hanta-Virus Infektionen eingesetzt.

Daten aus der SARS-Epidemie 2002/2003 zeigen, dass der antivirale Effekt niedrig, die Toxizität von Ribavirin dagegen (zu) hoch war. Vor allem die mit der Anwendung verbundenen Anämien werden mit einer erhöhten Sterblichkeit bei den Patienten mit schwerem Atemwegssyndrom in Verbindung gebracht. Derzeit gibt es keine hinreichend gesicherten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ribavirin in der Behandlung von COVID-19.

Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir ist ein Inhibitor der viralen HIV-Protease und ist in fixer Kombination mit Ritonavir zur Behandlung der HIV-1-Infektion für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zugelassen. Aufgrund der raschen Metabolisierung von Lopinavir in Darm und Leber ist es ausschließlich mit dem Cytochrom-P450-Hemmstoff Ritonavir in fixer Kombination (PK-Booster) erhältlich (Kaletra®).

Lopinavir/Ritonavir (LPV/rtv) wurde seitens der WHO Mitte Februar als ein Kandidat für die klinische Prüfung priorisiert; auch darauf basierend erfolgt(e) z. B. in Deutschland die Anwendung bei COVID-19 Patienten im Rahmen individueller Heilversuche.

Aus Fallserien wird von einer erhöhten Inzidenz von Leberwerterhöhungen im Verlauf der Therapie mit LPV/rtv berichtet. Belege für eine Wirksamkeit von LPV/rtv liegen nicht vor (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688>). Studienergebnisse werden aber in Kürze erwartet. Es gibt weder national noch seitens der US-CDC oder WHO offizielle Empfehlungen für die Anwendung von LPV/rtv bei COVID-19. Lediglich in China wird dies empfohlen, wobei die Grundlage hierfür nicht bekannt ist.

Darunavir/Cobicistat

Die Fixkombination Darunavir/Cobicistat (Rezolsta®), die zur Therapie der HIV-1-Therapie zugelassen ist, wird in der Literatur zur Therapie von COVID-19 diskutiert. Es gibt keine in-vitro/Tier- oder systematisch erhobenen klinischen Daten.

Tenofovir (DF/AF) und Emtricitabine; Azvudine (nicht zugelassen)

Für die beiden Wirkstoffe, die als Reverse-Transkriptasehemmer wirken und einzeln oder in fixer Kombination für die Behandlung der HIV- bzw. Hepatitis B-Infektion zugelassen sind, sind weder

präklinische noch klinische Daten bekannt, die eine Anwendung bei COVID-19 stützen. Gleiches gilt für Azvudine, einen experimentellen Reverse-Transkriptaseinhibitor.

Favipiravir

Favipiravir ist ein in Japan und Südkorea unter dem Handelsnamen Avigan®, in China unter dem Namen Favilavir® zugelassenes Virustatikum, das eine Zulassung (für Japan unter Auflagen) für die Behandlung pandemischer Influenza A und B-Infektionen erhalten hat. Seitens der US FDA wurde der Zulassungsantrag abschlägig beschieden, da in nicht-asiatischen Patienten die Wirksamkeit bei unkomplizierter Influenza nicht nachgewiesen werden konnte. Weiterhin wurde Favipiravir im Rahmen der Ebola-Epidemie in Westafrika eingesetzt. Einen klaren Beleg für die klinische Wirksamkeit in dieser Indikation gibt es nicht.

In-vitro Daten zeigen eine geringere Aktivität von Favipiravir gegen SARS-CoV-2 im Vergleich zu beispielsweise Remdesivir, aber auch anderen Wirkstoffen. Tierexperimentelle Daten hierzu sind uns nicht bekannt. Die Durchführung tierexperimenteller und nachfolgend klinischer Studien könnte erwogen werden. In China laufen gemäß chinesischem Studienregister eine Reihe von Studien, in denen Favipiravir zum Teil in Kombination mit anderen experimentellen Therapeutika, bei COVID-19 untersucht wird. Die internationale Datenbank clinicaltrials.gov verzeichnet eine laufende klinische Prüfung bei COVID-19, die auch Favipiravir einsetzt: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04273763>. Es liegen keine Ergebnisse für diese klinischen Prüfungen vor. Gemäß Pressemitteilung hat Favipiravir eine zeitliche begrenzte Zulassung in China zur Therapie von COVID-19 erhalten. Recherchen bei EMA, WHO und international anerkannten Experten haben jedoch keine Informationen zur wissenschaftlichen Basis der Zulassung in China ergeben. Der ursprünglichen Pressemitteilung in ChinaDaily wurde inzwischen auch von anderen Medien widersprochen und klargestellt, dass Favipiravir nur für klinische Prüfungen bei COVID-19 genehmigt worden sei (<http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7488>). Favipiravir ist ein Teratogen; d.h. dessen Anwendung in der Schwangerschaft kann zu kindlichen Fehlbildungen führen. Allein auf Basis der in-vitro Daten kann nicht von klinischer Wirksamkeit ausgegangen werden.

Umifenovir

Umifenovir (Handelsname Arbidol®) ist ein antiviral wirksames Arzneimittel zur Behandlung der Influenzainfektion und ist in Russland und China zugelassen.

Ein Nachahmerprodukt wird derzeit offenbar in China selbst hergestellt und befindet sich, zum Teil auch in Kombination mit anderen antiviralen Substanzen, dort in einigen klinischen Prüfungen. Präklinische Daten zur Aktivität von Umifenovir gegen SARS-CoV-2 sind nicht bekannt.

Oseltamivir

Bei Oseltamivir (z.B. Tamiflu®) handelt es sich um einen Neuraminidasehemmer zur Prophylaxe und Therapie von Influenza A- und B-Infektionen. Es liegen weder präklinische noch klinische Daten zur Aktivität von Oseltamivir gegen SARS-CoV-2 vor. Aufgrund des Influenza-spezifischen Wirkmechanismus kann nicht von Wirksamkeit ausgegangen werden.

Baloxavir Marboxil

Baloxavir Marboxil ist ein Endonukleasehemmer und in den USA und in Japan für die Behandlung der Influenza A und B zugelassen. Es befindet sich in China in einigen klinischen Studien. Es sind weder präklinische noch klinische Daten zu dessen Anwendung bei COVID-19 bekannt.

Chloroquin/Hydroxychloroquin

Chloroquin ist ein Mittel, welches zur Malariabehandlung und Malariaprophylaxe geeignet ist und bei allen vier Malaria-Erregern wirkt, sofern keine Resistenzen gegen Chloroquin vorliegen. Daneben ist Chloroquin in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen extraintestinale Amoebiasis wirksam und wird auch bei einigen Autoimmunerkrankungen, wie rheumatoider Arthritis, eingesetzt.

Der Einsatz von Chloroquin bei COVID-19 in China erfolgt auf der Basis von präklinischen Zellkulturdaten. Ein Kurzaufsatz (Letter) chinesischer Autoren in der japanischen Zeitschrift BioScience Trends berichtete am 19. Februar von einer Reihe von klinischen Multicenter-Prüfungen in China mit Chloroquin bei COVID-19. Die Autoren schlussfolgern:

“Chloroquin [...] is shown to have apparent efficacy and acceptable safety against COVID-19 associated pneumonia in multicenter clinical trials conducted in China”.

Aus der Veröffentlichung gehen keine Details zum Design der klinischen Studien, der Art der Kontrollen oder dem eingesetzten Therapieregime (Dosis und Dauer der Chloroquingabe) hervor. Auch sind die Charakteristika - der in die Studien eingeschlossenen Patienten - nicht bekannt. Insgesamt erfüllt diese Publikation daher nicht die Standards für wissenschaftliche Berichterstattung. Die hierin gemachten Aussagen sind nicht nachvollziehbar und daher sehr kritisch zu hinterfragen. Die Studienprüfpläne selbst finden sich derzeit nur in chinesischen Studienregistern. Die Qualität der Studien kann folglich nicht beurteilt werden. Allein auf Basis der in-vitro Daten kann derzeit nicht sicher von einer klinischen Wirksamkeit ausgegangen werden. Allerdings ist Chloroquin sicher in seiner Anwendung, so dass Chloroquin bei Verfügbarkeit eine Therapieoption darstellen könnte.

Nitazoxanid

Nitazoxanid (nicht in DE, aber z. B. in den USA seit vielen Jahren zugelassen), ein orales Antiparasitikum, in der Zellkultur auch mit antiviraler Aktivität gegen eine Reihe von Viren (z.B. RSV, Influenza, Rotaviren, Noroviren und Coronaviren). Es gibt eine Phase 2b/3 Studie bei Influenza, in der insg. ca. 400 Patienten mit unkomplizierter Influenza 300mg oder 600mg Nitazoxanid zweimal täglich an 5 Tagen erhalten haben. Dosisabhängig zeigte sich eine Verkürzung der Symptombdauer bei insgesamt guter Verträglichkeit.

Seine in-vitro Aktivität gegen SARS-CoV-2 lag in niedrigen nanomolaren Konzentrationen (Wang et al. Cell research 30; 269-271 (2020)); tierexperimentelle Daten sind nicht bekannt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass weitere in vivo Studien mit diesem Wirkstoff durchgeführt werden sollten. Es liegen keine Daten zur klinischen Wirksamkeit bei COVID-19 vor.

Interferone

Als Wirkmechanismus wird neben einer antiviralen vor allem eine immunomodulatorische Wirkung angenommen. Zu Interferonen liegen eine Reihe präklinischer und klinischer Daten zu Aktivität und Wirksamkeit bei SARS und MERS vor; letztere zumeist in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Die Ergebnisse ergeben kein klares Bild, ob systemisch angewendetes IFN bei diesen Viruserkrankungen wirksam ist. Zu SARS-CoV-2 sind weder präklinische noch klinische Daten publiziert.

Für die nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe wird ein Einfluss auf den Viruseintritt in die (Lungen-)Zellen postuliert. Das SARS-CoV-2 Virus nutzt hierfür den ACE2-Rezeptor und die Transmembrane Protease, Serin 2 (Hoffmann M et al., Cell 2020, 181: 1–10). In diesem Zusammenhang wird derzeit auch die Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin System beeinflussen, kritisch diskutiert. Diese Arzneimittel finden verbreitet Anwendung bei Herzinsuffizienz oder Bluthochdruck. Während frühere Publikationen einen protektiven Effekt auf schwere Lungenschädigungen postuliert haben, wird in neueren Publikationen ein negativer Einfluss auf COVID-19 Erkrankungsverläufe postuliert (Fang L. et al. Lancet Respir Med 2020; Published Online March 11, 2020).

Camostat

Camostat ist in Japan zur Behandlung der chronischen Pankreatitis und der postoperativen Refluxösophagitis zugelassen. Camostat ist ein oraler Protease-Inhibitor, der u. a. das Enzym TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2) hemmt. In einem jüngst in „Cell“ vorab veröffentlichten Fachartikel (Hoffmann M et al., Cell 2020, 181: 1–10) konnte eine deutsche Forschergruppe in-vitro nachweisen, dass Camostat durch Hemmung der zelluläre Serinprotease TMPRSS2 teilweise das Eindringen von SARS-CoV-2 Viren in humane Wirtszellen inhibiert. Untersuchungen im Tiermodell sind nicht bekannt.

Es liegen derzeit keine Hinweise auf klinische Wirksamkeit bei COVID-19 vor. Auch sind keine klinischen Prüfungen in clinicaltrials.gov verzeichnet. Erste abschätzende Berechnungen des BfArM auf Basis der spärlich verfügbaren Informationen zu Camostat haben ergeben, dass mit der zugelassenen Dosierung von 3 x 200 mg Camostat oral die vermutlich erforderlichen antiviralen Konzentrationen im Plasma bei weitem nicht erreicht werden (ca. Faktor 10 unterhalb der EC50 aus der o. g. Publikation). Ob die notwendigen Konzentrationen im vermutlich relevanteren Lungengewebe erreicht werden können, ist derzeit somit vollkommen unklar.

Nafamostat

Nafamostat hemmt (wie Camostat) das Enzym TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2) und ist als Antikoagulant in Asien zugelassen. Es gibt eine in-vitro Untersuchung zur Aktivität bei SARS-CoV-2, in der in höheren Konzentrationen Aktivität gezeigt wurde (Selektivitätsindex, d.h. Verhältnis von EC50 zu CC50 jedoch relativ gering). Klinische Daten sind nicht bekannt.

APN01 (GSK2586881, nicht zugelassen)

APN01 ist ein nicht zugelassenes rekombinantes ACE2 (Angio-Converting-Enzyme 2), welches von der Fa. Apeiron (weiter-)entwickelt wird. ACE2 scheint eine wichtige Funktion beim Eintritt von SARS-CoV-2 in die humane Wirtszelle zu haben. Präklinische Daten zur Aktivität von APN01 gegen SARS-CoV-2 sind nicht bekannt.

2017 wurden die Daten einer Phase II-Pilotstudie bei Erwachsenen mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) publiziert, die eine gute Verträglichkeit und einen Rückgang der Entzündungsparameter bei 10 untersuchten Patienten mit akutem Lungenversagen zeigte. Aus Pressemitteilungen (clinicaltrialsarena.com) ist zu entnehmen, dass die Universität von British Columbia eine randomisierte 2-armige klinische Prüfung mit APN01 bei 24 Patienten in China bei COVID-19 startet. Hier sollten weitere klinische Prüfungen unterstützt werden.

2. Stellenwert einer frühzeitigen Gabe von Kaletra, Chloroquin oder Remdesivir

Für COVID-19 gibt es bisher keine Erkenntnisse zur frühzeitigen Anwendung der oben genannten Arzneimittel. Aus Untersuchungen zu Therapeutika für andere akute Viruserkrankungen, wie beispielsweise Influenza, weiß man, dass die antivirale Therapie umso erfolgreicher ist, je frühzeitiger sie im Verlauf der Erkrankung angewendet wird. Auch bei anderen respiratorischen Viruserkrankungen, z.B. durch das Respiratorische Syncytial-Virus (RSV) wird davon ausgegangen, dass das Ansprechen sich entsprechend unterscheidet. Von daher kann auch bei COVID-19 angenommen werden, dass antiviral wirkende Arzneimittel besser wirken, wenn sie möglichst frühzeitig angewendet werden.

Pathomechanistisch ist dies auch plausibel: Geht man davon aus, dass die Virusvermehrung im menschlichen Körper zu Beginn der Erkrankung wenig ausgeprägt ist als im weiteren Verlauf, ist das für einen Therapieerfolg notwendige Ausmaß der Reduktion der Virusvermehrung durch die Antiviralia leichter zu erreichen.

In diesem Zusammenhang weisen wir auch darauf hin, dass eine Anwendung vor dem Auftreten klinischer Symptome und ggf. sogar vor diagnostischer Bestätigung der Coronavirus-Infektion, z. B. im Sinne einer Postexpositionsprophylaxe aus unserer Sicht einen erfolgversprechenden Ansatz darstellt. Entsprechende Studien für Neuraminidasehemmer bei Influenza haben gezeigt, dass die protektive Wirksamkeit bei 60-70 % liegt, während die therapeutische Wirksamkeit mit einer mittleren Verkürzung der Symptombdauer- selbst bei Anwendung innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn- bei nur etwa 1 Tag im Vergleich zu Placebo liegt (von etwa 5,5 auf 4,5 Tage).

Für die Eignung in der Prophylaxe sind neben der Verträglichkeit (es werden gesunde Menschen behandelt!) auch die Anwendungsart der verwendeten Arzneimittel zu bedenken; eine intravenöse Anwendung (wie bei Remdesivir) ist hier eher als ungeeignet anzusehen. Es ist anzumerken, dass Prophylaxe-Studien in der Regel größer sind als Therapie-Studien, d. h. mehr Studienteilnehmer erforderlich und somit größere Mengen an Studienarzneimitteln verfügbar sein müssen. Darüber hinaus sind sie organisatorisch anspruchsvoll und können insgesamt mit höheren Kosten verbunden sein.

3. Möglicher Regelungsbedarf zum off-label-use von Kaletra und Chloroquin

Zur Frage des off-label-use von Kaletra und Chloroquin bestehen arzneimittelrechtlich keine Bedenken. Beide Produkte sind zugelassen und damit uneingeschränkt verkehrsfähig. Alle Ärzte können beide Arzneimittel grundsätzlich verordnen, allerdings könnten sich – vor allem im ambulanten Bereich – Fragen zur Erstattungsfähigkeit ergeben. Hier sollte mit den Kostenträgern Absprachen zur Erstattungsfähigkeit getroffen werden, um mögliche Regresse der Krankenkassen gegenüber den verschreibenden Ärzten zu vermeiden. Da es sich um einen off-label-use beider Produkte handelt, ergeben sich für die verordnenden Ärzte erhöhte Aufklärungspflichten in Bezug auf die Verwendung jenseits der Zulassungsbedingungen und die bekannten und noch nicht bekannten Risiken der beiden Arzneimittel in der Anwendung bei COVID-19. Hier könnten ggf. die Ärztekammern oder KVen standardisierte Aufklärungsformulare für die behandelnden Ärzte aufsetzen, um die behandelnden Ärzte zu entlasten und ihnen Sicherheit zu vermitteln.

4. „Fast Track“-Zulassung von Remdesivir bei Abwägung von Wirkung und Nebenwirkung: Position der FDA, EMA und des BfArM, und mögliche Beschleunigungsoptionen

Zur Frage möglicher Zulassungsverfahren von Remdesivir ist anzumerken, dass Remdesivir als antiviral wirksame Substanz, gemäß Anlage zur Verordnung (EU) 726/2004 im zentralen Zulassungsverfahren zugelassen werden muss. Nationale Zulassungen in der EU sind damit nicht

möglich. Wir gehen davon aus, dass die EMA ein entsprechend beschleunigtes Zulassungsverfahren einrichten wird.

Ob die EMA auch ohne die Ergebnisse der beiden Phase III-Studien, die derzeit mit 400 bzw. 600 Patienten durchgeführt werden, eine Zulassung erteilen würde, ist uns nicht bekannt. Das BfArM könnte ggf. auch auf der Basis von Phase II-Daten die Anzeige eines Arzneimittelhärtefallprogramms gemäß der Arzneimittelhärtefallverordnung (AMHV) bereits vor der eigentlichen Zulassung beschleunigt (innerhalb weniger Tage) bewerten. Dies würde aber voraussetzen, dass nach § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG der pharmazeutische Hersteller das Arzneimittel kostenfrei abgeben müsste. Gilead Deutschland hatte in einem Telefonat mit dem BfArM bereits angedeutet, diesen Weg, der im Übrigen rein national wäre, nicht beschreiten zu wollen. BfArM hat der EMA-Leitung die Übernahme der Rapporteurschaft für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren angeboten.

5. Frage der Sicherstellung, dass möglichst viele Patienten in Deutschland von den Studien der Fa. Gilead mit Remdesivir profitieren können?

Zur Frage der Anwendung von Remdesivir bei Patienten mit COVID-19 teilen wir mit, dass nach Telefonaten mit der Fa. Gilead Deutschland Ende letzter Woche für Deutschland derzeit vier Prüfzentren für die beiden Phase-III-Prüfungen vorgesehen sind (2x München, Düsseldorf und Hamburg). Gemäß den Prüfplänen können sowohl schwer wie auch moderat erkrankte Patienten in die jeweilige klinische Prüfung eingeschlossen werden. Voraussetzung ist aber in jedem Fall die Hospitalisierung im jeweiligen Prüfzentrum. In Anbetracht der in den Protokollen spezifizierten Fallzahlen von 400 bzw. 600 Patienten in 50 Zentren weltweit, können über die beiden klinischen Prüfungen voraussichtlich nur sehr wenige Patienten in Deutschland behandelt werden.

Da die Studien konkurrierend rekrutieren, ist davon auszugehen, dass sobald ca. 400 bzw. 600 Patienten in die jeweilige klinische Prüfung eingeschlossen wurden, keine weiteren Patienten mehr eingeschlossen werden können. Mindestens eine weitere Studie, die vom US-amerikanischen NIAID (NIH) gesponsert wird, in der auch Remdesivir eingesetzt wird, soll zeitnah in der EU gestartet werden. Der Antrag auf klinische Prüfung soll morgen beim BfArM eingereicht werden. Hier sind die Universitäten Köln, Bonn und Frankfurt als Prüfzentren vorgesehen. Insgesamt wird die in klinischen Prüfungen zur Verfügung stehende Menge von Remdesivir jedoch nur sehr gering sein und im Falle stark steigender Fallzahlen vermutlich nicht ausreichen, um alle Patienten, in Deutschland mit Remdesivir behandeln zu können.

Daher regt das BfArM an, wie bereits im Bericht 6-2020-57902 am 13. März 2020 berichtet, seitens des BMG Kontakt mit der Fa. Fareva aufzunehmen, um die Frage der Lizenzfertigung von Remdesivir durch die Fa. Fareva zu erörtern. Nach eigenen Angaben stehe die Fa. in Kontakt mit der chinesischen Pharmafirma Brightgene, die bereits Remdesivir in Lizenz für China produziere

und bereit wäre das technische Know-how für die Großfertigung von Remdesivir mit der Fa. Fareva zu teilen.

Tochterfirmen der Fa. Fareva sind 143-mal in den Systemen des BfArM verzeichnet, davon allein in 80 Zulassungen als endfreigebender Hersteller, sodass wir davon ausgehen, dass die Fa. Fareva über die entsprechenden Kapazitäten verfügen könnte.

6. Marktverfügbarkeit von Kaletra® und Chloroquin, Frage der Bevorratung

Nach hiesigem Verständnis sollten die bereits als verfügbar avisierten Kontingente der Firma AbbVie noch verfügbar sein. Die Firma Abbvie Deutschland hat nach Abstimmung mit ihrem Headquarter die Option von „335 Bottles“, die der Anforderung von 40.000 Tabletten entsprächen, bestätigt. Die konkrete Zusage für 48.000 Tabletten ist heute Vormittag beim BfArM eingegangen. Konkret wird das Arzneimittel Aluvia® zur Verfügung gestellt, welches identisch mit Kaletra® ist. Abbvie hat ausdrücklich betont, dass die Bereitschaft zu dieser Lieferung nicht zu Lasten der originären Patientenschaft gehen kann und die Evaluierung möglicher Mengen nur vor diesem Anspruch erfolgt ist.

Als Ansprechpartner können wir benennen:

[REDACTED]

Director Regulatory Affairs Germany

Global Regulatory Strategy (GRS) - Western Europe Regulatory Affairs (WE RA)

Tel.: + [REDACTED]

Fax.: [REDACTED]

Mobil: + [REDACTED]

E-Mail: [REDACTED]

Chloroquin/Hydroxychloroquin

Die Bayer Vital GmbH hat zugesichert in Pakistan produzierte Ware in ausreichender Menge zur Verfügung zu stellen. Das Produkt ist für den lokalen Markt in Pakistan und Afghanistan freigegeben. Die Firma Bayer Vital GmbH hatte angedeutet, dass die Arzneimittel unentgeltlich zur Verfügung gestellt werden könnten.

Als Ansprechpartner können wir benennen:

[REDACTED]

Head Regulatory Affairs – Pharmaceuticals

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

E-Mail: [REDACTED]

Für die bisherige Beschaffung wurde nach derzeitigem Kenntnisstand auf Ware des Parallelimporteurs Abacus Medicine A/S für Kaletra zurückgegriffen, während die Firma Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH die Belieferung mit Hydroxy-chloroquinsulfat-haltiger Arzneimittel realisiert hat. Somit sollten diese weiteren identifizierten Quellen weiter zur Verfügung stehen.

Insgesamt muss davon ausgegangen werden, dass bei frühzeitiger Anwendung größere Mengen erforderlich werden. Wir möchten eine systematische Untersuchung der Wirksamkeit im Rahmen kontrollierter Studien anregen.

7. Bewertung der von Dr. Matt Hancock zur Verfügung gestellten Bewertungen

Die in der E-Mail erwähnte Unterschiede bzgl. Mortalität zwischen China und Italien bewerten wir eher multifaktoriell und nicht nur aufgrund des off-label-use von Arzneimitteln. Beispielsweise spielen die frühzeitige Diagnose, der Schutz vulnerabler Bevölkerungsgruppen und die Kapazität des Gesundheitssystems hier eine wesentliche Rolle. Dem BfArM liegen keine vergleichenden Berichte zu Korrelationen zwischen der Häufigkeit der Anwendung experimenteller Arzneimittel und der Sterblichkeit vor. Insofern kann die oben getätigte Meinung weder bestätigt noch widerlegt werden.

Die Aussagen zu Remdesivir können wir teilweise bestätigen. Bei Ebola ist der Vergleich der berichteten Sterblichkeit innerhalb einer klinischen Studie mit der „overall mortality“, d.h. der insgesamt berichteten Sterblichkeit ist aus unserer Sicht allerdings nicht zulässig. Studienteilnehmer waren anhand von Ein- und Ausschlusskriterien selektierte Patienten, denen im Studienzentrum eine standardisierte supportive Therapie zuteilwurde; anders verhält es sich mit den nicht in eine Studie eingeschlossenen Patienten. Es ist nicht klar, ob und wenn ja, zu welchem Zeitpunkt sie in ein Ebola-Behandlungszentrum gekommen sind und wie die Versorgung der Patienten jeweils erfolgt ist. Von daher lässt sich aus diesem Vergleich nicht auf die Wirksamkeit von Remdesivir schließen. Hier zeigt sich auch ein wesentliches Problem in den Ebola-Studien. Ein Behandlungsarm mit „bestmöglicher supportiver Therapie“ im Sinne einer Placebokontrolle lief nicht mit, sodass weiterhin Fragen zur Wirksamkeit der Ebola-Therapeutika offenbleiben.

Bei COVID-19 sollte in klinischen Studien diese Therapieoption daher aus unserer Sicht unbedingt mituntersucht werden. Daher werden sowohl in der Phase III-Studie von Gilead mit moderat erkrankten Patienten, wie auch im französischen INSERM-Protokoll „standard-of-care“ (SOC)-Arme mitgeführt. Die Fallberichte u.a. zum US-amerikanischen Patienten, der nach einer Dosis Remdesivir nahezu genesen sei, sind schwer einortbar. Bei dem ersten US-Patienten handelt es

sich um einen Mann, der nach einem Verwandtenbesuch in Wuhan zurückgekehrt war; einen Zusammenhang mit dem Kreuzfahrtschiff gibt es nicht.

Es ist aus pharmakologischer Sicht basierend auf bisherigen Erfahrungen mit antiviralen Arzneimitteln nicht plausibel, dass ein Patient an Tag 7 nach Diagnosestellung mit einer einzigen Dosis Remdesivir behandelt, aufgrund dessen bereits an Tag 8 eine Symptombesserung zeigt. (Holshue ML N Engl J Med 2020;382:929-36). Derartige Einzelfallberichte können nicht als Wirksamkeitsbeleg dienen. **Dennoch halten wir in der Zusammenschau aller Daten nach derzeitigem Kenntnisstand Remdesivir für eine der vielversprechendsten Therapieoptionen bei COVID-19.**

Die zitierten in-vitro Daten zu **Chloroquin** bei SARS-CoV-2 beruhen auf einer einzigen Publikation. Die übrigen Überlegungen zu potenziellen Wirkmechanismen sind nicht durch Daten substantiiert. Es gibt keine Daten zu der geeigneten Dosierung. Aus unserer Sicht sollte, wenn Chloroquin basierend auf diesen, aus unserer Sicht vorläufigen Daten, jetzt bei COVID-19 eingesetzt wird, dies **bevorzugt** im Rahmen von kontrollierten klinischen Prüfungen geschehen, damit zuverlässige Erkenntnisse zu deren Wirksamkeit generiert werden können. Fallberichte haben nur eine sehr eingeschränkte Evidenz. In Anbetracht der voraussichtlichen Dauer dieses Ausbruchsgeschehens und der erwarteten hohen Anzahl Infizierter/Erkrankter sind valide Wirksamkeitsdaten aus unserer Sicht unbedingt erforderlich. Zudem kann selbst ein ansonsten gut verträgliches Arzneimittel bei Patienten mit einer neuartigen Erkrankung ein völlig anderes Sicherheitsprofil aufweisen. Auch dieses sollte systematisch (in Studien) erfasst werden. Zur Frage, ob man Chloroquin bei COVID-19 vielleicht frühzeitig einsetzen sollte, bleibt festzustellen, dass die Anwendung in der Regel als sicher anzusehen ist, der mögliche Nutzen derzeit unklar ist, **so dass die Gabe von Chloroquin bei COVID-19 nach derzeitigem Wissenstand eine Option darstellt.**

Die angesprochene frühzeitige Entblindung der NIAID (NIH)-Studie ist im Prinzip im Protokoll bereits vorgesehen. Eine sehr vorzeitige (einseitige) ungeplante Entblindung einer sorgfältig geplanten Studie mit- so wird der vorstehende Absatz verstanden- vorzeitiger Datenauswertung ist aus wissenschaftlicher Sicht jedoch wissenschaftlich mit größter Vorsicht zu behandeln, da sie die Gefahr von statistischen Fehlschlüssen birgt. Die Aussagekraft der Studie kann damit ggf. gefährdet sein. Dennoch ist davon auszugehen, dass es in vielen klinischen Prüfungen zu multiplen Protokolländerungen aufgrund neuer Erkenntnisse kommen wird, wie dies auch von europäischen Kollegen berichtet wurde. Daher sind adaptive Protokollansätze, wie im amerikanischen NIAID (NIH)-Protokoll vorgesehen, sinnvoll, in denen man nach einer vorgegebenen Anzahl von Patienten systematische Zwischenauswertungen vorsieht und ggf. unwirksame Therapiearme schließt und neue Therapiearme gegen den bisher besten Therapieansatz prospektiv vergleicht.

In dem zitierten Spiegelartikel ist von einem Erfolg durch Remdesivir-Anwendung, wie oben ausgeführt, nicht die Rede.

Grundsätzlich sehen wir derzeit in Remdesivir den erfolgversprechendsten Therapieansatz. Das Problem liegt hier in der Verfügbarkeit von Remdesivir. Daher sollte versucht werden, die Verfügbarkeit – z. B. durch Lizenzfertigung – schnell zu erhöhen (s. o.).

In der Publikation von 12 COVID-19 Patienten in den USA (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20032896v1.full.pdf>) wurde von den Autoren geschlussfolgert, „All patients recovered or are improving, and three patients tolerated treatment with the investigational antiviral remdesivir.“ Das bedeutet umgekehrt aber auch, dass die neun Patienten, die kein Remdesivir bekommen haben, genesen sind. Eindeutige Aussagen zur Wirksamkeit von Remdesivir lassen sich aus dieser Publikation nicht ableiten. Dies macht deutlich, warum gut geplante, kontrollierte klinische Studien unbedingt erforderlich sind – auch in Krisensituationen wie diesen – um valide Aussagen zur Wirksamkeit von Arzneimitteln treffen zu können.

Das Statement “Knowing that after careful patient screening for suitability the drugs are safe for patients, it seems highly unethical to wait for the read-out of the planned studies before approving the drugs for broad use in clinical practice.” ist schwierig zu bewerten, da derzeit unklar ist, welches Ergebnis die klinischen Prüfungen mit Remdesivir haben werden. Die bereits vorhandenen Daten erlauben dazu keine sichere Vorhersage.

8. Zusammenfassende Bewertung BfArM

- Bisher ist für kein Arzneimittel klinische Wirksamkeit bei COVID-19 ausreichend nachgewiesen.
- Gerade in Anbetracht eines absehbar längerfristigen Ausbruchsgeschehens mit möglicher Betroffenheit großer Teile der deutschen Bevölkerung ist die systematische Erhebung von Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen klinischer Studien als essentiell anzusehen. Wie oben beschrieben, werden in diesen Studien voraussichtlich vor allem sogenannte „repurposed drugs“ untersucht werden und hier wird von kommerzieller Seite das Interesse für ein Sponsoring sehr gering sein. Daher wird angeregt für derartige „Investigator-initiated studies“ kurzfristig wirtschaftsunabhängig finanzielle Unterstützung zu ermöglichen.
- Wie von Herrn Minister Spahn angeregt, sehen wir aufgrund von Erfahrungen bei anderen akuten Virusinfektionen bessere Erfolgchancen, wenn antiviral wirkende Arzneimittel frühzeitig im Infektionsverlauf angewendet werden.

- Erforderlichenfalls könnte eine Gabe von Chloroquin bei gegebener Verfügbarkeit und gutem Sicherheitsprofil erwogen werden (s. o.). Hier wird eine Abstimmung mit den Behandlungszentren des STAKOB am RKI empfohlen und von uns angewandt.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 17.03.2020

GESCHZ 6-2020-58174

Therapie COVID-19

Berichtersteller/in: [REDACTED]
[REDACTED]

1. Zusammenfassung experimentelle Therapeutika COVID-19

Hier ist zu unterscheiden zwischen neuartigen, bisher nirgendwo zugelassenen Arzneimitteln (Gruppe 1, in der nachfolgenden Beschreibung der Einzelsubstanzen mit * gekennzeichnet) und sogenannten „repurposed drugs“, d.h. Arzneimittel, die für andere Indikationen zugelassen sind und für die es entweder rein mechanistische Überlegungen oder Hinweise aus spezifischen Studien, zu deren Wirkungen auf die Vermehrung von Coronaviren, gibt (Gruppe 2). Die untenstehende Liste ist dynamisch. Täglich tauchen neue Kandidaten auf, für die die Rationale – wie auch bei vielen der nachstehenden Wirkstoffe – nicht immer nachvollziehbar ist.

Übersicht Substanzklassen

1. Antiviralia:
 - a. Breitspektrum
 - i. Remdesivir (1)
 - ii. Ribavirin (2)
 - b. Proteasehemmer für die Behandlung der HIV-Infektion
 - i. Lopinavir/Ritonavir (2)
 - ii. Darunavir/Cobicistat (2)
 - iii. ASC09 (1)
 - c. Nukleosidische Reverse Transkriptasehemmer
 - i. Tenofovir (2, Prodrugs: TDF oder TAF) + Emtricitabin (2)
 - ii. Azvudine (1)
 - d. Zur Behandlung der Influenza

- i. Favipiravir (2, nicht in der EU zugelassen)
 - ii. Umifenovir (2, in Russland und China zugelassen)
 - iii. Oseltamivir (2)
 - iv. Baloxavir Marboxil (2, nicht in der EU zugelassen)
- 2. Andere Antiinfektiva
 - a. Malariamittel
 - i. Chloroquin (2)
 - ii. Nitaxozanid (2, nicht in der EU zugelassen)
- 3. Interferone
 - i. Interferon-alpha (2)
 - ii. Interferon-beta 1a, 1b (2)
 - iii. Andere Interferone (1, 2)
- 4. Sonstige
 - i. Camostat (2)
 - ii. Nafamostat (2)
 - iii. APN01 (1)

Remdesivir (nicht zugelassen)

Remdesivir (GS-5734) ist ein Nukleotid-Prodrug mit antiviraler Aktivität gegen verschiedene RNA-Viren, einschließlich Filoviren (Ebola, Marburg), Coronaviren (MERS-CoV, SARS-CoV), Paramyxoviren (Masern, Nipah, Hendra) und Flaviviren. Das Arzneimittel befindet sich in der klinischen Entwicklung und ist in keinem Land zugelassen. Es wurde bereits in klinischen Studien und im Rahmen von Compassionate Use Programmen bei Ebola-infizierten Patienten angewendet. Die Anwendung von Remdesivir scheint weitgehend sicher zu sein.

Aufgrund der vorliegenden in-vitro und in-vivo Daten wird derzeit angenommen, dass Remdesivir in der Behandlung von an COVID-19 erkrankten Patienten wirksam sein könnte. Zwei kontrollierte klinische Studien mit Remdesivir werden in Kürze in Deutschland gestartet. Die Genehmigung durch das BfArM ist bereits erfolgt. Im Rahmen von individuellen Heilversuchen wird es bei COVID-19 u. a. auch in Deutschland eingesetzt. Die Erfahrungen aus den Heilversuchen reichen für eine solide Beurteilung der Wirksamkeit nicht aus, der Ansatz wird aber derzeit am vielversprechendsten angesehen.

Ribavirin

Ribavirin (Rebetol® u. a.) ist in Deutschland in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen. Das synthetisch hergestellte Guanosin-Analogon interferiert mit der viralen RNA-Synthese und wirkt antiviral auf eine Reihe von Viren. In anderen Ländern wird es, teilweise im Off-Label Use, auch bei verschiedenen anderen Viruserkrankungen wie Lassa-Fieber, Krim-Kongo-Fieber oder Hanta-Virus Infektionen eingesetzt.

Daten aus der SARS-Epidemie 2002/2003 zeigen, dass der antivirale Effekt niedrig, die Toxizität von Ribavirin dagegen (zu) hoch war. Vor allem die mit der Anwendung verbundenen Anämien werden mit einer erhöhten Sterblichkeit bei den Patienten mit schwerem Atemwegssyndrom in Verbindung gebracht. Derzeit gibt es keine hinreichend gesicherten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ribavirin in der Behandlung von COVID-19.

Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir ist ein Inhibitor der viralen HIV-Protease und ist in fixer Kombination mit Ritonavir zur Behandlung der HIV-1-Infektion für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zugelassen. Aufgrund der raschen Metabolisierung von Lopinavir in Darm und Leber ist es ausschließlich mit dem Cytochrom-P450-Hemmstoff Ritonavir in fixer Kombination (PK-Booster) erhältlich (Kaletra®).

Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) wurde seitens der WHO Mitte Februar als ein Kandidat für die klinische Prüfung priorisiert; auch darauf basierend erfolgt(e) z. B. in Deutschland die Anwendung bei COVID-19 Patienten im Rahmen individueller Heilversuche.

Aus Fallserien wird von einer erhöhten Inzidenz von Leberwerterhöhungen im Verlauf der Therapie mit LPV/r berichtet. Belege für eine Wirksamkeit von LPV/r liegen nicht vor (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688>). Studienergebnisse werden aber in Kürze erwartet. Es gibt weder national noch seitens der US-CDC oder WHO offizielle Empfehlungen für die Anwendung von LPV/r bei COVID-19. Lediglich in China wird dies empfohlen, wobei die Grundlage hierfür nicht bekannt ist.

Darunavir/Cobicistat

Die Fixkombination Darunavir/Cobicistat (Rezolsta®), die zur Therapie der HIV-1-Therapie zugelassen ist, wird in der Literatur zur Therapie von COVID-19 diskutiert. Es gibt keine in-vitro/Tier- oder systematisch erhobenen klinischen Daten.

Tenofovir (DF/AF) und Emtricitabine; Azvudine (nicht zugelassen)

Für die beiden Wirkstoffe, die als Reverse-Transkriptasehemmer wirken und einzeln oder in fixer Kombination für die Behandlung der HIV- bzw. Hepatitis B-Infektion zugelassen sind, sind weder

präklinische noch klinische Daten bekannt, die eine Anwendung bei COVID-19 stützen. Gleiches gilt für Azvudine, einen experimentellen Reverse-Transkriptaseinhibitor.

Favipiravir

Favipiravir ist ein in Japan und Südkorea unter dem Handelsnamen Avigan®, in China unter dem Namen Favilavir® zugelassenes Virustatikum, das eine Zulassung (für Japan unter Auflagen) für die Behandlung pandemischer Influenza A und B-Infektionen erhalten hat. Seitens der US FDA wurde der Zulassungsantrag abschlägig beschieden, da in nicht-asiatischen Patienten die Wirksamkeit bei unkomplizierter Influenza nicht nachgewiesen werden konnte. Weiterhin wurde Favipiravir im Rahmen der Ebola-Epidemie in Westafrika eingesetzt. Einen klaren Beleg für die klinische Wirksamkeit in dieser Indikation gibt es nicht.

In-vitro Daten zeigen eine geringere Aktivität von Favipiravir gegen SARS-CoV-2 im Vergleich zu beispielsweise Remdesivir, aber auch anderen Wirkstoffen. Tierexperimentelle Daten hierzu sind uns nicht bekannt. Die Durchführung tierexperimenteller und nachfolgend klinischer Studien könnte erwogen werden. In China laufen gemäß chinesischem Studienregister eine Reihe von Studien, in denen Favipiravir zum Teil in Kombination mit anderen experimentellen Therapeutika, bei COVID-19 untersucht wird. Die internationale Datenbank clinicaltrials.gov verzeichnet eine laufende klinische Prüfung bei COVID-19, die auch Favipiravir einsetzt: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04273763>. Es liegen keine Ergebnisse für diese klinischen Prüfungen vor. Gemäß Pressemitteilung hat Favipiravir eine zeitliche begrenzte Zulassung in China zur Therapie von COVID-19 erhalten. Recherchen bei EMA, WHO und international anerkannten Experten haben jedoch keine Informationen zur wissenschaftlichen Basis der Zulassung in China ergeben. Der ursprünglichen Pressemitteilung in ChinaDaily wurde inzwischen auch von anderen Medien widersprochen und klargestellt, dass Favipiravir nur für klinische Prüfungen bei COVID-19 genehmigt worden sei (<http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7488>). Favipiravir ist ein Teratogen; d.h. dessen Anwendung in der Schwangerschaft kann zu kindlichen Fehlbildungen führen. Allein auf Basis der in-vitro Daten kann nicht von klinischer Wirksamkeit ausgegangen werden.

Umifenovir

Umifenovir (Handelsname Arbidol®) ist ein antiviral wirksames Arzneimittel zur Behandlung der Influenzainfektion und ist in Russland und China zugelassen.

Ein Nachahmerprodukt wird derzeit offenbar in China selbst hergestellt und befindet sich, zum Teil auch in Kombination mit anderen antiviralen Substanzen, dort in einigen klinischen Prüfungen. Präklinische Daten zur Aktivität von Umifenovir gegen SARS-CoV-2 sind nicht bekannt.

Oseltamivir

Bei Oseltamivir (z.B. Tamiflu®) handelt es sich um einen Neuraminidasehemmer zur Prophylaxe und Therapie von Influenza A- und B-Infektionen. Es liegen weder präklinische noch klinische Daten zur Aktivität von Oseltamivir gegen SARS-CoV-2 vor. Aufgrund des Influenza-spezifischen Wirkmechanismus kann nicht von Wirksamkeit ausgegangen werden.

Baloxavir Marboxil

Baloxavir Marboxil ist ein Endonukleasehemmer und in den USA und in Japan für die Behandlung der Influenza A und B zugelassen. Es befindet sich in China in einigen klinischen Studien. Es sind weder präklinische noch klinische Daten zu dessen Anwendung bei COVID-19 bekannt.

Chloroquin/Hydroxychloroquin

Chloroquin ist ein Mittel, welches zur Malariabehandlung und Malariaprophylaxe geeignet ist und bei allen vier Malaria-Erregern wirkt, sofern keine Resistenzen gegen Chloroquin vorliegen. Daneben ist Chloroquin in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen extraintestinale Amoebiasis wirksam und wird auch bei einigen Autoimmunerkrankungen, wie rheumatoider Arthritis, eingesetzt.

Der Einsatz von Chloroquin bei COVID-19 in China erfolgt auf der Basis von präklinischen Zellkulturdaten. Ein Kurzaufsatz (Letter) chinesischer Autoren in der japanischen Zeitschrift BioScience Trends berichtete am 19. Februar von einer Reihe von klinischen Multicenter-Prüfungen in China mit Chloroquin bei COVID-19. Die Autoren schlussfolgern:

“Chloroquin [...] is shown to have apparent efficacy and acceptable safety against COVID-19 associated pneumonia in multicenter clinical trials conducted in China”.

Aus der Veröffentlichung gehen keine Details zum Design der klinischen Studien, der Art der Kontrollen oder dem eingesetzten Therapieregime (Dosis und Dauer der Chloroquingabe) hervor. Auch sind die Charakteristika - der in die Studien eingeschlossenen Patienten - nicht bekannt. Insgesamt erfüllt diese Publikation daher nicht die Standards für wissenschaftliche Berichterstattung. Die hierin gemachten Aussagen sind nicht nachvollziehbar und daher sehr kritisch zu hinterfragen. Die Studienprüfpläne selbst finden sich derzeit nur in chinesischen Studienregistern. Die Qualität der Studien kann folglich nicht beurteilt werden. Allein auf Basis der in-vitro Daten kann derzeit nicht sicher von einer klinischen Wirksamkeit ausgegangen werden. Allerdings ist Chloroquin sicher in seiner Anwendung, so dass Chloroquin bei Verfügbarkeit eine Therapieoption darstellen könnte.

Nitazoxanid

Nitazoxanid (nicht in DE, aber z. B. in den USA seit vielen Jahren zugelassen), ein orales Antiparasitikum, in der Zellkultur auch mit antiviraler Aktivität gegen eine Reihe von Viren (z.B. RSV, Influenza, Rotaviren, Noroviren und Coronaviren). Es gibt eine Phase 2b/3 Studie bei Influenza, in der insg. ca. 400 Patienten mit unkomplizierter Influenza 300mg oder 600mg Nitazoxanid zweimal täglich an 5 Tagen erhalten haben. Dosisabhängig zeigte sich eine Verkürzung der Symptombdauer bei insgesamt guter Verträglichkeit.

Seine in-vitro Aktivität gegen SARS-CoV-2 lag in niedrigen nanomolaren Konzentrationen (Wang et al. Cell research 30; 269-271 (2020)); tierexperimentelle Daten sind nicht bekannt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass weitere in vivo Studien mit diesem Wirkstoff durchgeführt werden sollten. Es liegen keine Daten zur klinischen Wirksamkeit bei COVID-19 vor.

Interferone

Als Wirkmechanismus wird neben einer antiviralen vor allem eine immunomodulatorische Wirkung angenommen. Zu Interferonen liegen eine Reihe präklinischer und klinischer Daten zu Aktivität und Wirksamkeit bei SARS und MERS vor; letztere zumeist in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Die Ergebnisse ergeben kein klares Bild, ob systemisch angewendetes IFN bei diesen Viruserkrankungen wirksam ist. Zu SARS-CoV-2 sind weder präklinische noch klinische Daten publiziert.

Für die nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe wird ein Einfluss auf den Viruseintritt in die (Lungen-)Zellen postuliert. Das SARS-CoV-2 Virus nutzt hierfür den ACE2-Rezeptor und die Transmembrane Protease, Serin 2 (Hoffmann M et al., Cell 2020, 181: 1–10). In diesem Zusammenhang wird derzeit auch die Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin System beeinflussen, kritisch diskutiert. Diese Arzneimittel finden verbreitet Anwendung bei Herzinsuffizienz oder Bluthochdruck. Während frühere Publikationen einen protektiven Effekt auf schwere Lungenschädigungen postuliert haben, wird in neueren Publikationen ein negativer Einfluss auf COVID-19 Erkrankungsverläufe postuliert (Fang L. et al. Lancet Respir Med 2020; Published Online March 11, 2020).

Camostat

Camostat ist in Japan zur Behandlung der chronischen Pankreatitis und der postoperativen Refluxösophagitis zugelassen. Camostat ist ein oraler Protease-Inhibitor, der u. a. das Enzym TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2) hemmt. In einem jüngst in „Cell“ vorab veröffentlichten Fachartikel (Hoffmann M et al., Cell 2020, 181: 1–10) konnte eine deutsche Forschergruppe in-vitro nachweisen, dass Camostat durch Hemmung der zelluläre Serinprotease TMPRSS2 teilweise das Eindringen von SARS-CoV-2 Viren in humane Wirtszellen inhibiert. Untersuchungen im Tiermodell sind nicht bekannt.

Es liegen derzeit keine Hinweise auf klinische Wirksamkeit bei COVID-19 vor. Auch sind keine klinischen Prüfungen in clinicaltrials.gov verzeichnet. Erste abschätzende Berechnungen des BfArM auf Basis der spärlich verfügbaren Informationen zu Camostat haben ergeben, dass mit der zugelassenen Dosierung von 3 x 200 mg Camostat oral die vermutlich erforderlichen antiviralen Konzentrationen im Plasma bei weitem nicht erreicht werden (ca. Faktor 10 unterhalb der EC50 aus der o. g. Publikation). Ob die notwendigen Konzentrationen im vermutlich relevanteren Lungengewebe erreicht werden können, ist derzeit somit vollkommen unklar.

Nafamostat

Nafamostat hemmt (wie Camostat) das Enzym TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2) und ist als Antikoagulant in Asien zugelassen. Es gibt eine in-vitro Untersuchung zur Aktivität bei SARS-CoV-2, in der in höheren Konzentrationen Aktivität gezeigt wurde (Selektivitätsindex, d.h. Verhältnis von EC50 zu CC50 jedoch relativ gering). Klinische Daten sind nicht bekannt.

APN01 (GSK2586881, nicht zugelassen)

APN01 ist ein nicht zugelassenes rekombinantes ACE2 (Angio-Converting-Enzyme 2), welches von der Fa. Apeiron (weiter-)entwickelt wird. ACE2 scheint eine wichtige Funktion beim Eintritt von SARS-CoV-2 in die humane Wirtszelle zu haben. Präklinische Daten zur Aktivität von APN01 gegen SARS-CoV-2 sind nicht bekannt.

2017 wurden die Daten einer Phase II-Pilotstudie bei Erwachsenen mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) publiziert, die eine gute Verträglichkeit und einen Rückgang der Entzündungsparameter bei 10 untersuchten Patienten mit akutem Lungenversagen zeigte. Aus Pressemitteilungen (clinicaltrialsarena.com) ist zu entnehmen, dass die Universität von British Columbia eine randomisierte 2-armige klinische Prüfung mit APN01 bei 24 Patienten in China bei COVID-19 startet. Hier sollten weitere klinische Prüfungen unterstützt werden.

2. Stellenwert einer frühzeitigen Gabe von Kaletra, Chloroquin oder Remdesivir

Für COVID-19 gibt es bisher keine Erkenntnisse zur frühzeitigen Anwendung der oben genannten Arzneimittel. Aus Untersuchungen zu Therapeutika für andere akute Viruserkrankungen, wie beispielsweise Influenza, weiß man, dass die antivirale Therapie umso erfolgreicher ist, je frühzeitiger sie im Verlauf der Erkrankung angewendet wird. Auch bei anderen respiratorischen Viruserkrankungen, z.B. durch das Respiratorische Syncytial-Virus (RSV) wird davon ausgegangen, dass das Ansprechen sich entsprechend unterscheidet. Von daher kann auch bei COVID-19 angenommen werden, dass antiviral wirkende Arzneimittel besser wirken, wenn sie möglichst frühzeitig angewendet werden.

Pathomechanistisch ist dies auch plausibel: Geht man davon aus, dass die Virusvermehrung im menschlichen Körper zu Beginn der Erkrankung wenig ausgeprägt ist als im weiteren Verlauf, ist das für einen Therapieerfolg notwendige Ausmaß der Reduktion der Virusvermehrung durch die Antiviralia leichter zu erreichen.

In diesem Zusammenhang weisen wir auch darauf hin, dass eine Anwendung vor dem Auftreten klinischer Symptome und ggf. sogar vor diagnostischer Bestätigung der Coronavirus-Infektion, z. B. im Sinne einer Postexpositionsprophylaxe aus unserer Sicht einen erfolgversprechenden Ansatz darstellt. Entsprechende Studien für Neuraminidasehemmer bei Influenza haben gezeigt, dass die protektive Wirksamkeit bei 60-70 % liegt, während die therapeutische Wirksamkeit mit einer mittleren Verkürzung der Symptombdauer- selbst bei Anwendung innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn- bei nur etwa 1 Tag im Vergleich zu Placebo liegt (von etwa 5,5 auf 4,5 Tage).

Für die Eignung in der Prophylaxe sind neben der Verträglichkeit (es werden gesunde Menschen behandelt!) auch die Anwendungsart der verwendeten Arzneimittel zu bedenken; eine intravenöse Anwendung (wie bei Remdesivir) ist hier eher als ungeeignet anzusehen. Es ist anzumerken, dass Prophylaxe-Studien in der Regel größer sind als Therapie-Studien, d. h. mehr Studienteilnehmer erforderlich und somit größere Mengen an Studienarzneimitteln verfügbar sein müssen. Darüber hinaus sind sie organisatorisch anspruchsvoll und können insgesamt mit höheren Kosten verbunden sein.

3. Möglicher Regelungsbedarf zum off-label-use von Kaletra und Chloroquin

Zur Frage des off-label-use von Kaletra und Chloroquin bestehen arzneimittelrechtlich keine Bedenken. Beide Produkte sind zugelassen und damit uneingeschränkt verkehrsfähig. Alle Ärzte können beide Arzneimittel grundsätzlich verordnen, allerdings könnten sich – vor allem im ambulanten Bereich – Fragen zur Erstattungsfähigkeit ergeben. Hier sollte mit den Kostenträgern Absprachen zur Erstattungsfähigkeit getroffen werden, um mögliche Regresse der Krankenkassen gegenüber den verschreibenden Ärzten zu vermeiden. Da es sich um einen off-label-use beider Produkte handelt, ergeben sich für die verordnenden Ärzte erhöhte Aufklärungspflichten in Bezug auf die Verwendung jenseits der Zulassungsbedingungen und die bekannten und noch nicht bekannten Risiken der beiden Arzneimittel in der Anwendung bei COVID-19. Hier könnten ggf. die Ärztekammern oder KVen standardisierte Aufklärungsformulare für die behandelnden Ärzte aufsetzen, um die behandelnden Ärzte zu entlasten und ihnen Sicherheit zu vermitteln.

4. „Fast Track“-Zulassung von Remdesivir bei Abwägung von Wirkung und Nebenwirkung: Position der FDA, EMA und des BfArM, und mögliche Beschleunigungsoptionen

Zur Frage möglicher Zulassungsverfahren von Remdesivir ist anzumerken, dass Remdesivir als antiviral wirksame Substanz, gemäß Anlage zur Verordnung (EU) 726/2004 im zentralen Zulassungsverfahren zugelassen werden muss. Nationale Zulassungen in der EU sind damit nicht

möglich. Wir gehen davon aus, dass die EMA ein entsprechend beschleunigtes Zulassungsverfahren einrichten wird.

Ob die EMA auch ohne die Ergebnisse der beiden Phase III-Studien, die derzeit mit 400 bzw. 600 Patienten durchgeführt werden, eine Zulassung erteilen würde, ist uns nicht bekannt. Das BfArM könnte ggf. auch auf der Basis von Phase II-Daten die Anzeige eines Arzneimittelhärtefallprogramms gemäß der Arzneimittelhärtefallverordnung (AMHV) bereits vor der eigentlichen Zulassung beschleunigt (innerhalb weniger Tage) bewerten. Dies würde aber voraussetzen, dass nach § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG der pharmazeutische Hersteller das Arzneimittel kostenfrei abgeben müsste. Gilead Deutschland hatte in einem Telefonat mit dem BfArM bereits angedeutet, diesen Weg, der im Übrigen rein national wäre, nicht beschreiten zu wollen. BfArM hat der EMA-Leitung die Übernahme der Rapporteurschaft für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren angeboten.

5. Frage der Sicherstellung, dass möglichst viele Patienten in Deutschland von den Studien der Fa. Gilead mit Remdesivir profitieren können?

Zur Frage der Anwendung von Remdesivir bei Patienten mit COVID-19 teilen wir mit, dass nach Telefonaten mit der Fa. Gilead Deutschland Ende letzter Woche für Deutschland derzeit vier Prüfzentren für die beiden Phase-III-Prüfungen vorgesehen sind (2x München, Düsseldorf und Hamburg). Gemäß den Prüfplänen können sowohl schwer wie auch moderat erkrankte Patienten in die jeweilige klinische Prüfung eingeschlossen werden. Voraussetzung ist aber in jedem Fall die Hospitalisierung im jeweiligen Prüfzentrum. In Anbetracht der in den Protokollen spezifizierten Fallzahlen von 400 bzw. 600 Patienten in 50 Zentren weltweit, können über die beiden klinischen Prüfungen voraussichtlich nur sehr wenige Patienten in Deutschland behandelt werden.

Da die Studien konkurrierend rekrutieren, ist davon auszugehen, dass sobald ca. 400 bzw. 600 Patienten in die jeweilige klinische Prüfung eingeschlossen wurden, keine weiteren Patienten mehr eingeschlossen werden können. Mindestens eine weitere Studie, die vom US-amerikanischen NIAID (NIH) gesponsert wird, in der auch Remdesivir eingesetzt wird, soll zeitnah in der EU gestartet werden. Der Antrag auf klinische Prüfung soll morgen beim BfArM eingereicht werden. Hier sind die Universitäten Köln, Bonn und Frankfurt als Prüfzentren vorgesehen. Insgesamt wird die in klinischen Prüfungen zur Verfügung stehende Menge von Remdesivir jedoch nur sehr gering sein und im Falle stark steigender Fallzahlen vermutlich nicht ausreichen, um alle Patienten, in Deutschland mit Remdesivir behandeln zu können.

Daher regt das BfArM an, wie bereits im Bericht 6-2020-57902 am 13. März 2020 berichtet, seitens des BMG Kontakt mit der Fa. Fareva aufzunehmen, um die Frage der Lizenzfertigung von Remdesivir durch die Fa. Fareva zu erörtern. Nach eigenen Angaben stehe die Fa. in Kontakt mit der chinesischen Pharmafirma Brightgene, die bereits Remdesivir in Lizenz für China produziere

und bereit wäre das technische Know-how für die Großfertigung von Remdesivir mit der Fa. Fareva zu teilen.

Tochterfirmen der Fa. Fareva sind 143-mal in den Systemen des BfArM verzeichnet, davon allein in 80 Zulassungen als endfreigebender Hersteller, sodass wir davon ausgehen, dass die Fa. Fareva über die entsprechenden Kapazitäten verfügen könnte.

6. Marktverfügbarkeit von Kaletra® und Chloroquin, Frage der Bevorratung

Nach hiesigem Verständnis sollten die bereits als verfügbar avisierten Kontingente der Firma AbbVie noch verfügbar sein. Die Firma AbbVie Deutschland hat nach Abstimmung mit ihrem Headquarter die Option von „335 Bottles“, die der Anforderung von 40.000 Tabletten entsprächen, bestätigt. Die konkrete Zusage für 48.000 Tabletten ist heute Vormittag beim BfArM eingegangen. Konkret wird das Arzneimittel Aluvia® zur Verfügung gestellt, welches identisch mit Kaletra® ist. AbbVie hat ausdrücklich betont, dass die Bereitschaft zu dieser Lieferung nicht zu Lasten der originären Patientenschaft gehen kann und die Evaluierung möglicher Mengen nur vor diesem Anspruch erfolgt ist.

Als Ansprechpartner können wir benennen:

[REDACTED]

Director Regulatory Affairs Germany

Global Regulatory Strategy (GRS) - Western Europe Regulatory Affairs (WE RA)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Chloroquin/Hydroxychloroquin

Die Bayer Vital GmbH hat zugesichert in Pakistan produzierte Ware in ausreichender Menge zur Verfügung zu stellen. Das Produkt ist für den lokalen Markt in Pakistan und Afghanistan freigegeben. Die Firma Bayer Vital GmbH hatte angedeutet, dass die Arzneimittel unentgeltlich zur Verfügung gestellt werden könnten.

Als Ansprechpartner können wir benennen:

[REDACTED]

Head Regulatory Affairs – Pharmaceuticals

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Für die bisherige Beschaffung wurde nach derzeitigem Kenntnisstand auf Ware des Parallelimporteurs Abacus Medicine A/S für Kaletra zurückgegriffen, während die Firma Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH die Belieferung mit Hydroxy-chloroquinsulfat-haltiger Arzneimittel realisiert hat. Somit sollten diese weiteren identifizierten Quellen weiter zur Verfügung stehen.

Insgesamt muss davon ausgegangen werden, dass bei frühzeitiger Anwendung größere Mengen erforderlich werden. Wir möchten eine systematische Untersuchung der Wirksamkeit im Rahmen kontrollierter Studien anregen.

7. Bewertung der von Dr. Matt Hancock zur Verfügung gestellten Bewertungen

Die in der E-Mail erwähnte Unterschiede bzgl. Mortalität zwischen China und Italien bewerten wir eher multifaktoriell und nicht nur aufgrund des off-label-use von Arzneimitteln. Beispielsweise spielen die frühzeitige Diagnose, der Schutz vulnerabler Bevölkerungsgruppen und die Kapazität des Gesundheitssystems hier eine wesentliche Rolle. Dem BfArM liegen keine vergleichenden Berichte zu Korrelationen zwischen der Häufigkeit der Anwendung experimenteller Arzneimittel und der Sterblichkeit vor. Insofern kann die oben getätigte Meinung weder bestätigt noch widerlegt werden.

Die Aussagen zu Remdesivir können wir teilweise bestätigen. Bei Ebola ist der Vergleich der berichteten Sterblichkeit innerhalb einer klinischen Studie mit der „overall mortality“, d.h. der insgesamt berichteten Sterblichkeit ist aus unserer Sicht allerdings nicht zulässig. Studienteilnehmer waren anhand von Ein- und Ausschlusskriterien selektierte Patienten, denen im Studienzentrum eine standardisierte supportive Therapie zuteilwurde; anders verhält es sich mit den nicht in eine Studie eingeschlossenen Patienten. Es ist nicht klar, ob und wenn ja, zu welchem Zeitpunkt sie in ein Ebola-Behandlungszentrum gekommen sind und wie die Versorgung der Patienten jeweils erfolgt ist. Von daher lässt sich aus diesem Vergleich nicht auf die Wirksamkeit von Remdesivir schließen. Hier zeigt sich auch ein wesentliches Problem in den Ebola-Studien. Ein Behandlungsarm mit „bestmöglicher supportiver Therapie“ im Sinne einer Placebokontrolle lief nicht mit, sodass weiterhin Fragen zur Wirksamkeit der Ebola-Therapeutika offenbleiben.

Bei COVID-19 sollte in klinischen Studien diese Therapieoption daher aus unserer Sicht unbedingt mituntersucht werden. Daher werden sowohl in der Phase III-Studie von Gilead mit moderat erkrankten Patienten, wie auch im französischen INSERM-Protokoll „standard-of-care“ (SOC)-Arme mitgeführt. Die Fallberichte u.a. zum US-amerikanischen Patienten, der nach einer Dosis Remdesivir nahezu genesen sei, sind schwer einortbar. Bei dem ersten US-Patienten handelt es

sich um einen Mann, der nach einem Verwandtenbesuch in Wuhan zurückgekehrt war; einen Zusammenhang mit dem Kreuzfahrtschiff gibt es nicht.

Es ist aus pharmakologischer Sicht basierend auf bisherigen Erfahrungen mit antiviralen Arzneimitteln nicht plausibel, dass ein Patient an Tag 7 nach Diagnosestellung mit einer einzigen Dosis Remdesivir behandelt, aufgrund dessen bereits an Tag 8 eine Symptombesserung zeigt. (Holshue ML N Engl J Med 2020;382:929-36). Derartige Einzelfallberichte können nicht als Wirksamkeitsbeleg dienen. **Dennoch halten wir in der Zusammenschau aller Daten nach derzeitigem Kenntnisstand Remdesivir für eine der vielversprechendsten Therapieoptionen bei COVID-19.**

Die zitierten in-vitro Daten zu **Chloroquin** bei SARS-CoV-2 beruhen auf einer einzigen Publikation. Die übrigen Überlegungen zu potenziellen Wirkmechanismen sind nicht durch Daten substantiiert. Es gibt keine Daten zu der geeigneten Dosierung. Aus unserer Sicht sollte, wenn Chloroquin basierend auf diesen, aus unserer Sicht vorläufigen Daten, jetzt bei COVID-19 eingesetzt wird, dies **bevorzugt** im Rahmen von kontrollierten klinischen Prüfungen geschehen, damit zuverlässige Erkenntnisse zu deren Wirksamkeit generiert werden können. Fallberichte haben nur eine sehr eingeschränkte Evidenz. In Anbetracht der voraussichtlichen Dauer dieses Ausbruchsgeschehens und der erwarteten hohen Anzahl Infizierter/Erkrankter sind valide Wirksamkeitsdaten aus unserer Sicht unbedingt erforderlich. Zudem kann selbst ein ansonsten gut verträgliches Arzneimittel bei Patienten mit einer neuartigen Erkrankung ein völlig anderes Sicherheitsprofil aufweisen. Auch dieses sollte systematisch (in Studien) erfasst werden. Zur Frage, ob man Chloroquin bei COVID-19 vielleicht frühzeitig einsetzen sollte, bleibt festzustellen, dass die Anwendung in der Regel als sicher anzusehen ist, der mögliche Nutzen derzeit unklar ist, **so dass die Gabe von Chloroquin bei COVID-19 nach derzeitigem Wissenstand eine Option darstellt.**

Die angesprochene frühzeitige Entblindung der NIAID (NIH)-Studie ist im Prinzip im Protokoll bereits vorgesehen. Eine sehr vorzeitige (einseitige) ungeplante Entblindung einer sorgfältig geplanten Studie mit- so wird der vorstehende Absatz verstanden- vorzeitiger Datenauswertung ist aus wissenschaftlicher Sicht jedoch wissenschaftlich mit größter Vorsicht zu behandeln, da sie die Gefahr von statistischen Fehlschlüssen birgt. Die Aussagekraft der Studie kann damit ggf. gefährdet sein. Dennoch ist davon auszugehen, dass es in vielen klinischen Prüfungen zu multiplen Protokolländerungen aufgrund neuer Erkenntnisse kommen wird, wie dies auch von europäischen Kollegen berichtet wurde. Daher sind adaptive Protokollansätze, wie im amerikanischen NIAID (NIH)-Protokoll vorgesehen, sinnvoll, in denen man nach einer vorgegebenen Anzahl von Patienten systematische Zwischenauswertungen vorsieht und ggf. unwirksame Therapiearme schließt und neue Therapiearme gegen den bisher besten Therapieansatz prospektiv vergleicht.

In dem zitierten Spiegelartikel ist von einem Erfolg durch Remdesivir-Anwendung, wie oben ausgeführt, nicht die Rede.

Grundsätzlich sehen wir derzeit in Remdesivir den erfolgversprechendsten Therapieansatz. Das Problem liegt hier in der Verfügbarkeit von Remdesivir. Daher sollte versucht werden, die Verfügbarkeit – z. B. durch Lizenzfertigung – schnell zu erhöhen (s. o.).

In der Publikation von 12 COVID-19 Patienten in den USA (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20032896v1.full.pdf>) wurde von den Autoren geschlussfolgert, „All patients recovered or are improving, and three patients tolerated treatment with the investigational antiviral remdesivir.“ Das bedeutet umgekehrt aber auch, dass die neun Patienten, die kein Remdesivir bekommen haben, genesen sind. Eindeutige Aussagen zur Wirksamkeit von Remdesivir lassen sich aus dieser Publikation nicht ableiten. Dies macht deutlich, warum gut geplante, kontrollierte klinische Studien unbedingt erforderlich sind – auch in Krisensituationen wie diesen – um valide Aussagen zur Wirksamkeit von Arzneimitteln treffen zu können.

Das Statement “Knowing that after careful patient screening for suitability the drugs are safe for patients, it seems highly unethical to wait for the read-out of the planned studies before approving the drugs for broad use in clinical practice.” ist schwierig zu bewerten, da derzeit unklar ist, welches Ergebnis die klinischen Prüfungen mit Remdesivir haben werden. Die bereits vorhandenen Daten erlauben dazu keine sichere Vorhersage.

8. Zusammenfassende Bewertung BfArM

- Bisher ist für kein Arzneimittel klinische Wirksamkeit bei COVID-19 ausreichend nachgewiesen.
- Gerade in Anbetracht eines absehbar längerfristigen Ausbruchsgeschehens mit möglicher Betroffenheit großer Teile der deutschen Bevölkerung ist die systematische Erhebung von Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen klinischer Studien als essentiell anzusehen. Wie oben beschrieben, werden in diesen Studien voraussichtlich vor allem sogenannte „repurposed drugs“ untersucht werden und hier wird von kommerzieller Seite das Interesse für ein Sponsoring sehr gering sein. Daher wird angeregt für derartige „Investigator-initiated studies“ kurzfristig wirtschaftsunabhängig finanzielle Unterstützung zu ermöglichen.
- Wie von Herrn Minister Spahn angeregt, sehen wir aufgrund von Erfahrungen bei anderen akuten Virusinfektionen bessere Erfolgchancen, wenn antiviral wirkende Arzneimittel frühzeitig im Infektionsverlauf angewendet werden.

- Erforderlichenfalls könnte eine Gabe von Chloroquin bei gegebener Verfügbarkeit und gutem Sicherheitsprofil erwogen werden (s. o.). Hier wird eine Abstimmung mit den Behandlungszentren des STAKOB am RKI empfohlen und von uns angewandt.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 6 BfArM
CC: <6@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED] 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 01.04.2020 10:09:02
Betreff: Bericht: "Therapieempfehlung Avigan® bzw. für wie viele
COVID-19 Infizierte reichen 10.000 Tabletten aus? - Folge-
Erlass zu 2020-55408"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

Gerold, Barbara -114 BMG
53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 01.04.2020

GESCHZ 6-2020-61338

Therapieempfehlung Avigan® bzw. für wie viele COVID-19 Infizierte reichen 10.000 Tabletten aus? - Folge-Erlass zu 2020-55408

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 31.03.2020

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zur Frage einer möglichen Therapieempfehlung zu Favipiravir berichten wir in Ergänzung unseres Berichts vom 04.03.2020 (GESCHZ 6-2020-55408) wie folgt:

Favipiravir scheint entgegen der Mitteilung des chinesischen Internetportals ChinaDaily nicht in China zur Behandlung von COVID-19 zugelassen zu sein, sondern eine Genehmigung für die Durchführung klinischer Prüfungen erhalten zu haben. Inzwischen ist eine chinesische Publikation von Cai et al. in der Fachzeitschrift „Engineering“ in Druck, in der die Daten einer offenen, nicht randomisierten Studie zur Behandlung von Patienten mit Favipiravir im Vergleich zu Lopinavir/Ritonavir berichtet wurden¹. Dem als Preprint veröffentlichten Manuskript ist zu entnehmen, dass in der Zeit von 30.01. bis 14.02. auf der Isolierstation des nationalen chinesischen Forschungszentrums für Infektionskrankheiten in Shenzhen (The Third People's Hospital of Shenzhen) im Rahmen einer offenen, nicht randomisierten vergleichenden Studie insgesamt 35 konsekutive Patienten mit bestätigter milder bis moderater COVID-19 Infektion oral mit Favipiravir über 14 Tage behandelt wurden (Tag 1: 1600 mg 2x tgl.; Tag 2–max. Tag 14: 600 mg 2 x tgl.). Die Daten dieser Gruppe wurden mit den Daten von 45 Patienten verglichen, die in der Woche zuvor gescreent und im Anschluss mit Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg 2x tgl. über bis zu 14 Tage) behandelt wurden. Die Therapien wurden so lange gegeben, bis der Virusnachweis negativ war, maximal über insgesamt 14 Tage. Beide Gruppen wurden zusätzlich mit vernebeltem Interferon alpha1b behandelt (60µg 2x tgl.).

¹ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631?via%3Dihub>

Die Autoren berichten eine signifikant kürzere mediane Zeit für die Virus-Clearance in der mit Favipiravir behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (4 vs. 11 Tage, $p < 0.001$) sowie eine signifikante Verbesserung in den bildgebenden Befunden der Lunge. Eine multivariate Cox-Regressions-Analyse habe nach Adjustierung für verschiedene andere Faktoren Favipiravir als unabhängigen Faktor für eine schnellere Viruselimination sowie für eine Verbesserung der CT-Lungenbefunde bestätigt. An Nebenwirkungen für die mit Favipiravir behandelten Patienten berichten die Autoren Diarrhoe Leberschädigung (nicht näher spezifiziert) und Appetitstörung,

Die Daten dieser Publikation legen nahe, dass sich in der untersuchten Kohorte von mild bis moderat an COVID-19 Erkrankten die Gabe von Favipiravir begünstigend auf den Erkrankungsverlauf und die Viruselimination ausgewirkt haben könnte. Allerdings ist unklar, ob die erfassten Veränderungen im CT klinisch relevant und inwiefern die kürzere Virusausscheidung unter Favipiravir durch (in der multivariaten Regressionsanalyse nicht erfasste) Unterschiede in den Erkrankungscharakteristika bei Therapiebeginn bedingt waren.

Das Design dieser Studie erfüllt nicht die Standards, die an kontrollierte klinische Prüfungen gerichtet werden, sie ist rein explorativ und kann daher nicht als Beleg der Wirksamkeit von Favipiravir bei COVID-19 angesehen werden. Eine allgemeine Therapieempfehlung für Favipiravir gibt das BfArM auf der Basis dieser sehr limitierten Daten nicht. Individuelle Heilversuche unter Berücksichtigung der Anwendungsbeschränkungen und Kontraindikationen (Favipiravir wirkt teratogen und darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden) könnten auch aufgrund der Angaben der Veröffentlichung der japanischen PDMA (<https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>) akzeptabel zu sein. Die Behandlung in klinischen Studien wäre aber zu bevorzugen.

Zur Frage der benötigten Dosis von Favipiravir ist anzumerken, dass in der oben zitierten Studie pro Patient bis zu 18,8 g Favipiravir (entsprechend 94 Tabletten á 200mg Favipiravir) eingesetzt wurden. Geht man von der in der Publikation angegebenen maximalen Behandlungsdauer von 14 Tagen aus, könnten mit 10.000 Tabletten etwa 106 Patienten behandelt werden.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesministerium für Gesundheit

Gerold, Barbara -114 BMG
53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 01.04.2020
GESCHZ 6-2020-61338

Therapieempfehlung Avigan® bzw. für wie viele COVID-19 Infizierte reichen 10.000 Tabletten aus? - Folge-Erlass zu 2020-55408

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 31.03.2020

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zur Frage einer möglichen Therapieempfehlung zu Favipiravir berichten wir in Ergänzung unseres Berichts vom 04.03.2020 (GESCHZ 6-2020-55408) wie folgt:

Favipiravir scheint entgegen der Mitteilung des chinesischen Internetportals ChinaDaily nicht in China zur Behandlung von COVID-19 zugelassen zu sein, sondern eine Genehmigung für die Durchführung klinischer Prüfungen erhalten zu haben. Inzwischen ist eine chinesische Publikation von Cai et al. in der Fachzeitschrift „Engineering“ in Druck, in der die Daten einer offenen, nicht randomisierten Studie zur Behandlung von Patienten mit Favipiravir im Vergleich zu Lopinavir/Ritonavir berichtet wurden¹. Dem als Preprint veröffentlichten Manuskript ist zu entnehmen, dass in der Zeit von 30.01. bis 14.02. auf der Isolierstation des nationalen chinesischen Forschungszentrums für Infektionskrankheiten in Shenzhen (The Third People's Hospital of Shenzhen) im Rahmen einer offenen, nicht randomisierten vergleichenden Studie insgesamt 35 konsekutive Patienten mit bestätigter milder bis moderater COVID-19 Infektion oral mit Favipiravir über 14 Tage behandelt wurden (Tag 1: 1600 mg 2x tgl.; Tag 2–max. Tag 14: 600 mg 2 x tgl.). Die Daten dieser Gruppe wurden mit den Daten von 45 Patienten verglichen, die in der Woche zuvor gescreent und im Anschluss mit Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg 2x tgl. über bis zu 14 Tage) behandelt wurden. Die Therapien wurden so lange gegeben, bis der Virusnachweis negativ war, maximal über insgesamt 14 Tage. Beide Gruppen wurden zusätzlich mit vernebeltem Interferon alpha1b behandelt (60µg 2x tgl.).

¹ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631?via%3Dihub>

Die Autoren berichten eine signifikant kürzere mediane Zeit für die Virus-Clearance in der mit Favipiravir behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (4 vs. 11 Tage, $p < 0.001$) sowie eine signifikante Verbesserung in den bildgebenden Befunden der Lunge. Eine multivariate Cox-Regressions-Analyse habe nach Adjustierung für verschiedene andere Faktoren Favipiravir als unabhängigen Faktor für eine schnellere Viruselimination sowie für eine Verbesserung der CT-Lungenbefunde bestätigt. An Nebenwirkungen für die mit Favipiravir behandelten Patienten berichten die Autoren Diarrhoe Leberschädigung (nicht näher spezifiziert) und Appetitstörung,

Die Daten dieser Publikation legen nahe, dass sich in der untersuchten Kohorte von mild bis moderat an COVID-19 Erkrankten die Gabe von Favipiravir begünstigend auf den Erkrankungsverlauf und die Viruselimination ausgewirkt haben könnte. Allerdings ist unklar, ob die erfassten Veränderungen im CT klinisch relevant und inwiefern die kürzere Virusausscheidung unter Favipiravir durch (in der multivariaten Regressionsanalyse nicht erfasste) Unterschiede in den Erkrankungscharakteristika bei Therapiebeginn bedingt waren.

Das Design dieser Studie erfüllt nicht die Standards, die an kontrollierte klinische Prüfungen gerichtet werden, sie ist rein explorativ und kann daher nicht als Beleg der Wirksamkeit von Favipiravir bei COVID-19 angesehen werden. Eine allgemeine Therapieempfehlung für Favipiravir gibt das BfArM auf der Basis dieser sehr limitierten Daten nicht. Individuelle Heilversuche unter Berücksichtigung der Anwendungsbeschränkungen und Kontraindikationen (Favipiravir wirkt teratogen und darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden) könnten auch aufgrund der Angaben der Veröffentlichung der japanischen PDMA (<https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>) akzeptabel zu sein. Die Behandlung in klinischen Studien wäre aber zu bevorzugen.

Zur Frage der benötigten Dosis von Favipiravir ist anzumerken, dass in der oben zitierten Studie pro Patient bis zu 18,8 g Favipiravir (entsprechend 94 Tabletten á 200mg Favipiravir) eingesetzt wurden. Geht man von der in der Publikation angegebenen maximalen Behandlungsdauer von 14 Tagen aus, könnten mit 10.000 Tabletten etwa 106 Patienten behandelt werden.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>
CC: '11 BMG' <11@bmg.bund.de>; 6 BfArM <6@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 33 <33@bfarm.de>
Gesendet am: 25.05.2020 17:37:34
Betreff: Bericht: "Therapien"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 25.05.2020

GESCHZ 6-2020-72810

Therapien

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 1 BMG vom 25.05.20

Berichtersteller/in: [REDACTED]

Die in der E-Mail vom 25. Mai 2020 vom Minister vorgebrachten Fragen beantworten wir wie folgt:

Zur ersten Frage, welche Studien in Deutschland mit der im zitierten Lancet-Artikel¹ beschriebenen Triple-Therapie - bestehend aus Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit Interferon beta-1b und Ribavirin - durchgeführt werden, teilen wir mit, dass derzeit keine klinischen Prüfungen mit dieser Triple-Therapie durchgeführt werden. Auch sind dem BfArM aus den wöchentlichen STAKOB-Telefonkonferenzen der Behandlungszentren keine Zentren bekannt, die dieses Schema anwenden. In Deutschland wird Ribavirin in keiner klinischen Prüfung verwendet. Interferon-beta und Lopinavir/Ritonavir kommen in Deutschland im WHO-Solidarity-Trial zum Einsatz. Da zur Behandlung mit Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) auch bereits negative Studienergebnisse hochrangig publiziert wurden, scheint der Einsatz von Kaletra® bei COVID-19 rückläufig zu sein (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>).

Zur zweiten Frage, ob in Deutschland überhaupt Studien durchgeführt werden, die eine frühzeitige Medikamentengabe vorsehen und erproben, teilen wir mit, dass die meisten bisher vom BfArM genehmigten klinischen Prüfungen sich auf späte Erkrankungsstadien bzw. schwer erkrankte Patienten beziehen. Eine klinische Prüfung mit Hydroxychloroquin prüft vergleichend gegen Placebo die frühe Gabe von Hydroxychloroquin bei ambulanten älteren Patienten

¹ [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)

(Studientitel: Randomized controlled trial of hydroxychloroquine versus placebo in early ambulatory diagnosis and treatment of elderly COVID-19 Patients (COVID65+), Sponsor Univ. Tübingen, Prof. Bitzer).

Studien an früh erkrankten Patienten sind unseres Erachtens auch nur sehr schwer durchführbar, da sie zum einen schwer zu rekrutieren sind und aufgrund der hohen Rate an asymptomatischen Verläufen eine sehr hohe Fallzahl benötigen würden.

Zur dritten Frage zum Sachstand der Remdesivir-Zulassung teilen wir mit, dass die Fa. Gilead noch keinen offiziellen Zulassungsantrag bei der EMA gestellt hat. Derzeit bewerten Rapporteur (DE+AT) und Co-Rapporteur (SE) im sogenannten Rolling-Review die von Gilead zur Verfügung gestellten Unterlagen und haben Gilead entsprechende Fragen gestellt. Ursprünglich war die offizielle Einreichung des Zulassungsantrages bei der EMA für den 22. Juni geplant. Gilead hat den Termin um eine Woche auf den 29. Juni verschoben und hat gleichzeitig angekündigt, das Manuskript der Simple Studie in „severe COVID-19“ (5773) sowie „top-line“ Ergebnisse der Simple Studie in „moderate COVID-19“ (5774) einreichen zu wollen.

Die derzeitige Planung sieht vor, dass der CHMP 14 Tage nach Einreichung, also voraussichtlich am 12. Juni, wieder tagen wird. Die eigentliche Zulassung wird auf der Basis der CHMP-Empfehlung von der Kommission ausgesprochen; dies dürfte vermutlich wenige Tage später nach einer CHMP-Empfehlung erfolgen. Derzeit ist Remdesivir im Rahmen der AMG-Zivilschutzausnahme-Verordnung in allen Behandlungszentren verfügbar. Dem BfArM ist nicht bekannt, ob ein Remdesivir-Nachschubproblem besteht.

Bzgl. der vierten Frage zur Bedeutung der Mitteilung der Fa. Regeneron liegt die Zuständigkeit beim PEI.

Zur fünften Frage, inwieweit die meistversprechenden Therapieansätze durch die Bundesoberbehörden überwacht werden, möchten wir mitteilen, dass BfArM und PEI ständige Teilnehmer der STAKOB-Konferenzen sind, auf denen zusammen mit den Behandlungszentren und dem RKI die in der Literatur verfügbaren Daten diskutiert werden.

Das RKI fasst alle Informationen zu Therapien zusammen und stellt sie den Schwesterbehörden und den Behandlungszentren des STAKOB schriftlich zu Verfügung. BfArM und PEI arbeiten dem RKI hier regelmäßig zu. Dabei wird auch die Datenbank **clinicaltrials.gov**, die derzeit 1.673 Studieneinträge im Kontext von COVID-19 enthält, ebenso wie die europäische Datenbank zu klinischen Prüfungen, beobachtet.

Für die Fachöffentlichkeit publiziert der STAKOB regelmäßig aktualisiert Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie auf den Internetseiten des RKI².



Prof. Dr. Karl Broich

² [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19 Therapie Diagnose.pdf](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19%20Therapie%20Diagnose.pdf)



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Therapien

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 1 BMG vom 25.05.20

Bonn, 25.05.2020
GESCHZ 6-2020-72810

Berichtersteller/in: [REDACTED]
[REDACTED]

Die in der E-Mail vom 25. Mai 2020 vom Minister vorgebrachten Fragen beantworten wir wie folgt:

Zur ersten Frage, welche Studien in Deutschland mit der im zitierten Lancet-Artikel¹ beschriebenen Triple-Therapie - bestehend aus Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit Interferon beta-1b und Ribavirin - durchgeführt werden, teilen wir mit, dass derzeit keine klinischen Prüfungen mit dieser Triple-Therapie durchgeführt werden. Auch sind dem BfArM aus den wöchentlichen STAKOB-Telefonkonferenzen der Behandlungszentren keine Zentren bekannt, die dieses Schema anwenden. In Deutschland wird Ribavirin in keiner klinischen Prüfung verwendet. Interferon-beta und Lopinavir/Ritonavir kommen in Deutschland im WHO-Solidarity-Trial zum Einsatz. Da zur Behandlung mit Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) auch bereits negative Studienergebnisse hochrangig publiziert wurden, scheint der Einsatz von Kaletra® bei COVID-19 rückläufig zu sein (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>).

Zur zweiten Frage, ob in Deutschland überhaupt Studien durchgeführt werden, die eine frühzeitige Medikamentengabe vorsehen und erproben, teilen wir mit, dass die meisten bisher vom BfArM genehmigten klinischen Prüfungen sich auf späte Erkrankungsstadien bzw. schwer erkrankte Patienten beziehen. Eine klinische Prüfung mit Hydroxychloroquin prüft vergleichend gegen Placebo die frühe Gabe von Hydroxychloroquin bei ambulanten älteren Patienten

¹ [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)

(Studientitel: Randomized controlled trial of hydroxychloroquine versus placebo in early ambulatory diagnosis and treatment of elderly COVID-19 Patients (COVID65+), Sponsor Univ. Tübingen, Prof. Bitzer).

Studien an früh erkrankten Patienten sind unseres Erachtens auch nur sehr schwer durchführbar, da sie zum einen schwer zu rekrutieren sind und aufgrund der hohen Rate an asymptomatischen Verläufen eine sehr hohe Fallzahl benötigen würden.

Zur dritten Frage zum Sachstand der Remdesivir-Zulassung teilen wir mit, dass die Fa. Gilead noch keinen offiziellen Zulassungsantrag bei der EMA gestellt hat. Derzeit bewerten Rapporteur (DE+AT) und Co-Rapporteur (SE) im sogenannten Rolling-Review die von Gilead zur Verfügung gestellten Unterlagen und haben Gilead entsprechende Fragen gestellt. Ursprünglich war die offizielle Einreichung des Zulassungsantrages bei der EMA für den 22. Juni geplant. Gilead hat den Termin um eine Woche auf den 29. Juni verschoben und hat gleichzeitig angekündigt, das Manuskript der Simple Studie in „severe COVID-19“ (5773) sowie „top-line“ Ergebnisse der Simple Studie in „moderate COVID-19“ (5774) einreichen zu wollen.

Die derzeitige Planung sieht vor, dass der CHMP 14 Tage nach Einreichung, also voraussichtlich am 12. Juni, wieder tagen wird. Die eigentliche Zulassung wird auf der Basis der CHMP-Empfehlung von der Kommission ausgesprochen; dies dürfte vermutlich wenige Tage später nach einer CHMP-Empfehlung erfolgen. Derzeit ist Remdesivir im Rahmen der AMG-Zivilschutzausnahme-Verordnung in allen Behandlungszentren verfügbar. Dem BfArM ist nicht bekannt, ob ein Remdesivir-Nachschubproblem besteht.

Bzgl. der vierten Frage zur Bedeutung der Mitteilung der Fa. Regeneron liegt die Zuständigkeit beim PEI.

Zur fünften Frage, inwieweit die meistversprechenden Therapieansätze durch die Bundesoberbehörden überwacht werden, möchten wir mitteilen, dass BfArM und PEI ständige Teilnehmer der STAKOB-Konferenzen sind, auf denen zusammen mit den Behandlungszentren und dem RKI die in der Literatur verfügbaren Daten diskutiert werden.

Das RKI fasst alle Informationen zu Therapien zusammen und stellt sie den Schwesterbehörden und den Behandlungszentren des STAKOB schriftlich zu Verfügung. BfArM und PEI arbeiten dem RKI hier regelmäßig zu. Dabei wird auch die Datenbank **clinicaltrials.gov**, die derzeit 1.673 Studieneinträge im Kontext von COVID-19 enthält, ebenso wie die europäische Datenbank zu klinischen Prüfungen, beobachtet.

Für die Fachöffentlichkeit publiziert der STAKOB regelmäßig aktualisiert Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie auf den Internetseiten des RKI².

Prof. Dr. Karl Broich

² [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19 Therapie Diagnose.pdf](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19%20Therapie%20Diagnose.pdf)

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <113@bmg.bund.de>; <114@bmg.bund.de>
<11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
CC: <3@bfarm.de>; 33 <33@bfarm.de>; 10.3 <10.3@bfarm.de>;
10 BfArM <10@bfarm.de>; 9 BfArM <9@bfarm.de>
Gesendet am: 16.06.2021 17:03:22
Betreff: Bericht: "Update intradermale Wirkstoffpflaster für die
Verabreichung von COVID-19 Impfstoffen"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 16.06.2021

GESCHZ 33.02-2021-28405

Update intradermale Wirkstoffpflaster für die Verabreichung von COVID-19 Impfstoffen & Aktualisierung Einschätzung zum möglichen Einsatz der MAP-Technologie für die Verabreichung von COVID-19 Impfstoffen (Folge-Erlass zu 2020-91752)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 113-43 BMG vom 10.06.2021

Berichterstatter/in:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dem BfArM liegen seit dem letzten Bericht vom 04.09.2020 keine neuen Informationen vor.

Da es sich hier um eine Anfrage für intradermale Wirkstoffpflaster für die Verabreichung von Impfstoffen handelt, liegt die Zuständigkeit beim PEI.

Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 16.06.2021

GESCHZ 33.02-2021-28405

Update intradermale Wirkstoffpflaster für die Verabreichung von COVID-19 Impfstoffen & Aktualisierung Einschätzung zum möglichen Einsatz der MAP-Technologie für die Verabreichung von COVID-19 Impfstoffen (Folge-Erlass zu 2020-91752)

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 113-43 BMG vom 10.06.2021

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dem BfArM liegen seit dem letzten Bericht vom 04.09.2020 keine neuen Informationen vor.

Da es sich hier um eine Anfrage für intradermale Wirkstoffpflaster für die Verabreichung von Impfstoffen handelt, liegt die Zuständigkeit beim PEI.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1 BMG'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; [REDACTED]
CC: [REDACTED] 32
<32@bfarm.de>
Gesendet am: 22.07.2020 16:39:04
Betreff: Bericht: "Update zum Bericht: Aktuelle Evidenzlage
Favipiravir, Zulassungsstatus"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 22.07.2020

GESCHZ 32.26-2020-83932

Update zum Bericht: Aktuelle Evidenzlage Favipiravir, Zulassungsstatus

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 20.07.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf unseren Bericht vom 17.07.2020 nehmen wir nachfolgend ergänzend Stellung bezüglich einer Pressemitteilung zu Favipiravir (Avigan®).

In einer 2-armigen, klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Avigan® bei 89 japanischen COVID-19 Patienten untersucht. Bei Patienten, denen das Medikament zu Beginn der Studie verabreicht wurde, zeigte sich eine stärkere Verbesserung (Reduzierung der Viruslast; Abschwächung des Fiebers) als bei denjenigen, die eine verzögerte Dosis erhielten, jedoch erreichten die Ergebnisse keine statistische Signifikanz und zeigen nur einen Trend auf. Eine Verifizierung der Studienergebnisse ist aufgrund der unzureichend veröffentlichten Ergebnisse derzeit nicht möglich.

In einer Pressemitteilung von 15.07.2020 wurde bekannt gegeben, dass Global Response AID zusammen mit dem Arzneimittelhersteller Dr. Reddys Laboratory Ltd. eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie mit bis zu 1.000 Patienten plant, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Avigan® zur Behandlung von COVID-19 Patienten weiter zu untersuchen (<https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-avigan-trial/fujifilms-avigan-inconclusive-in-covid-19-patients-in-japan-trial-idUSKBN24B0M4>; <https://www.agility.com/en/2020/07/potential-covid-drug-avigan-shows-encouraging-results/>)

Die im Bericht vom 17.07.2020 geschilderte Schlussfolgerung ändert sich durch die o. g. Pressemitteilung nicht. Es liegt aktuell keine ausreichende Evidenz für die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Favipiravir in der Behandlung von COVID-19 vor.

Nach Durchführung der oben beschriebenen Phase-3-Studie mit einer größeren Anzahl eingeschlossener Patienten werden hoffentlich konkretere Daten zur Therapie von COVID-19 mit Favipiravir vorliegen.



Prof. Dr. Karl Broich

Literatur

University, Japan <https://www.fujita-hu.ac.jp/en/news/kka9ar0000000ep3.html>

Press release: Global Response Aid: Potential COVID Drug Avigan Shows Encouraging Results in Limited University-Led Trial in Japan – Large Phase 3 Trials to be Announced by GRA and Dr. Reddy's Laboratories, Dubai July 15, 2020; <https://www.agility.com/en/2020/07/potential-covid-drug-avigan-shows-encouraging-results/>.



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 22.07.2020

GESCHZ 32.26-2020-83932

Update zum Bericht: Aktuelle Evidenzlage Favipiravir, Zulassungsstatus

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 20.07.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Bezugnehmend auf unseren Bericht vom 17.07.2020 nehmen wir nachfolgend ergänzend Stellung bezüglich einer Pressemitteilung zu Favipiravir (Avigan®).

In einer 2-armigen, klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Avigan® bei 89 japanischen COVID-19 Patienten untersucht. Bei Patienten, denen das Medikament zu Beginn der Studie verabreicht wurde, zeigte sich eine stärkere Verbesserung (Reduzierung der Viruslast; Abschwächung des Fiebers) als bei denjenigen, die eine verzögerte Dosis erhielten, jedoch erreichten die Ergebnisse keine statistische Signifikanz und zeigen nur einen Trend auf. Eine Verifizierung der Studienergebnisse ist aufgrund der unzureichend veröffentlichten Ergebnisse derzeit nicht möglich.

In einer Pressemitteilung von 15.07.2020 wurde bekannt gegeben, dass Global Response AID zusammen mit dem Arzneimittelhersteller Dr. Reddys Laboratory Ltd. eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie mit bis zu 1.000 Patienten plant, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Avigan® zur Behandlung von COVID-19 Patienten weiter zu untersuchen (<https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-avigan-trial/fujifilms-avigan-inconclusive-in-covid-19-patients-in-japan-trial-idUSKBN24B0M4>; <https://www.agility.com/en/2020/07/potential-covid-drug-avigan-shows-encouraging-results/>)

Die im Bericht vom 17.07.2020 geschilderte Schlussfolgerung ändert sich durch die o. g. Pressemitteilung nicht. Es liegt aktuell keine ausreichende Evidenz für die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Favipiravir in der Behandlung von COVID-19 vor.

Nach Durchführung der oben beschriebenen Phase-3-Studie mit einer größeren Anzahl eingeschlossener Patienten werden hoffentlich konkretere Daten zur Therapie von COVID-19 mit Favipiravir vorliegen.

Prof. Dr. Karl Broich

Literatur

University, Japan <https://www.fujita-hu.ac.jp/en/news/kka9ar0000000ep3.html>

Press release: Global Response Aid: Potential COVID Drug Avigan Shows Encouraging Results in Limited University-Led Trial in Japan – Large Phase 3 Trials to be Announced by GRA and Dr. Reddy's Laboratories, Dubai July 15, 2020; <https://www.agility.com/en/2020/07/potential-covid-drug-avigan-shows-encouraging-results/>.

Von: Leitung <[REDACTED]@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
CC: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>
Gesendet am: 11.08.2020 16:27:06
Betreff: Bericht: "Veklury® (Remdesivir) Ausnahmegenehmigung Gilead zur Kennzeichnung des AM"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 11.08.2020

GESCHZ 33.02-2020-87914

**Versorgung mit Veklury® (Remdesivir) im Rahmen des Emergency Supply Instrument (ESI) -
BfArM Genehmigung zur Ausnahme von Kennzeichnung des AM (vom 12.5.2020)**

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 10.08.2020

Anlagen: -3-

Berichterstatter/in: [REDACTED]

Der Antrag von Gilead zur Ausnahme von der Verpflichtung zur Übersetzung der Packmaterialien und der Packungsbeilage gemäß Art. 63(3) der Richtlinie 2001/83/EG (s. Anlage 1) ist am 07.05.2020 im BfArM eingegangen. Nach Rücksprache mit dem zuständigen Mitglied des CHMP sowie des deutschen Mitglieds der CMDh wurde dem Antrag am 12.05.2020 durch das deutsche Mitglied der QRD stattgegeben (s. Anlage 2).

An dieser Stelle sei auch auf das gemeinsame Frage/Antwort-Dokument von Europäischer Kommission/HMA/EMA verwiesen, das sich im Abschnitt 5 für die Ausnahmeregelung bei Arzneimitteln für die Behandlung von COVID-19 ausspricht (s. Anlage 3).

Prof. Dr. Karl Broich



**REMDESIVIR
(GS-5734TM)**

**100 MG POWDER FOR CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION &
100 MG CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION**

**Article 63(3) Full or Partial Exemption to the Translation into the Official
Language(s) for the Labelling and Patient Leaflet**

Translation Full Exemption Request

Gilead Submission Number: RDV-20-8252

07 May 2020

TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS	2
1. INTRODUCTION	3
2. LOGISTICAL AND SUPPLY ISSUES	4
3. LABELLING COMPONENTS AFFECTED	5
4. ADMINISTRATION AND SAFE USE OF PRODUCT	6

1. INTRODUCTION

Gilead Sciences Ireland UC (Gilead), is in the process of submitting a Marketing Authorisation Application (MAA) to the European Medicines Agency (EMA) for remdesivir 100 mg powder for concentrate for solution for infusion and 100 mg concentrate for solution for infusion for the treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). The EMA's human medicines committee (CHMP) has started a 'rolling review' of data on the use of the investigational antiviral medicine remdesivir for the treatment of COVID-19. This rolling review is one of the regulatory tools available to the Agency to speed up the assessment of a promising investigational medicine during a public health emergency, such as the ongoing pandemic. While the overall review timeline for remdesivir cannot be anticipated at this moment, it is expected that this procedure will allow EMA to complete its assessment significantly earlier compared with a regular evaluation procedure, while still ensuring a robust scientific opinion is reached.

In preparation for expedited review and approval, Gilead is preparing for supply chain activities to meet demand for remdesivir. Considering this unpredictable demand, Gilead requests that a temporary translation exemption is granted to support flexibility and an ability to rapidly meet demand across all European Union (EU) countries. As such, Gilead proposes that the labelling on the outer packaging, immediate packaging, package leaflet and healthcare provider leaflet for both remdesivir 100 mg concentrate for solution for infusion and 100 mg powder for concentrate for solution for infusion, are provided in English only for the entire EU Community.

This proposal is in alignment with the requirements of Article 63(3) of Directive 2001/83/EC as amended, which states: "*Where the medicinal product is not intended to be delivered directly to the patient, or where there are severe problems in respect of the availability of the medicinal product, the competent authorities may, subject to measures they consider necessary to safeguard human health, grant an exemption to the obligation that certain particulars should appear on the labelling and in the package leaflet. They may also grant a full or partial exemption to the obligation that the labelling and the package leaflet must be in an official language or official languages of the Member State where the medicinal product is placed on the market, as specified, for the purposes of this Directive, by that Member State.*"

In addition, the European Commission, EMA and Heads of Medicines Agencies have developed a question-and-answer (Q&A) document to provide guidance to marketing authorisation holders (MAH) on regulatory expectations and flexibility during the COVID-19 pandemic, including flexibility in the labelling and packaging requirements for crucial medicines for use in COVID-19 patients in section 5.1, which further supports this request. Once a Marketing Authorisation for remdesivir is granted, it is assumed that remdesivir will fall under the "crucial medicines".

This document is therefore being provided to support the translation exemption request, and provide justification for full, but temporary translation exemptions to the labelling on the outer packaging, immediate packaging, package leaflet and healthcare provider leaflet for both remdesivir 100 mg concentrate for solution for infusion and 100 mg powder for concentrate for solution for infusion in all EU languages.

2. LOGISTICAL AND SUPPLY ISSUES

Remdesivir 100 mg powder for concentrate for solution for infusion will be manufactured at Jubliant HollisterStier, LLC, 3225 n. Regal Street, Spokane, WA 99207, USA. and Patheon Manufacturing Services LLC, 5900 Martin Luther King Jr Highway, Greenville, NC 27834, USA. The bulk product will be then shipped to Gilead Sciences Ireland UC, IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland or to Millmount Healthcare Ltd, Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co Meath Ireland to be secondary packaged into 1 vial carton and labelled. Gilead Sciences Ireland UC will then perform release for all EU Countries.

Remdesivir 100 mg powder for concentrate for solution for infusion will be bulk manufactured at Gilead Sciences, Inc. 1800 Wheeler Ave La Verne, CA 91750,. The bulk product will be shipped to be Gilead Sciences Ireland UC, IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland or to Millmount Healthcare Ltd, Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co Meath Ireland to be secondary packaged into 1 vial carton and labelled. Gilead Sciences Ireland UC will then perform release all EU Countries.

Gilead intends to package both formulations using English language only cartons, immediate packaging, package leaflets and healthcare provided leaflets, for all supply requests intended for EU countries. Specifically, the packaging components will be Ireland specific (i.e. blue box information and safety reporting details).

The above proposal is based on the following considerations:

Supply Volume Limitation: Based on the lead time associated with product manufacture, it is currently not possible to reserve sufficient volume of product to allow for labelling/packaging of components with country specific language while also being capable of supporting all potential supply scenarios to affected regions based on the evolving natures of the pandemic.

Market demand – Based on the pandemic nature of COVID-19, forecasting the supply volumes of remdesivir cannot be performed accurately for all EU countries. For this reason, along with the supply volume limitation mentioned above, remdesivir cannot be packaged in all local required languages in a sufficient quantity which would enable responding to all potential demand requirements.

In summary, using labelling/packaging components in the official 25 EU languages would require Gilead to have sufficient product manufactured to package in all EU languages and an accurate forecast of the required product demands in each region, which is not currently possible. With the inability to estimate demand in each country, the flexibility in meeting country specific demands would be reduced if product was specifically labelled for each country and there would be logistical and operational challenges. Therefore, full translation exemptions are essential in order to have the level of supply chain flexibility required to ensure product supply, especially in that current pressing situation. Once sufficient volume of product is produced within the Gilead supply network, Gilead will be in a position to package and hold stock of product in all EU languages while also being able to respond to demand uncertainty. At this point, Gilead commits to revert to the standard procedure in using all packaging components in EU national languages.

3. LABELLING COMPONENTS AFFECTED

The labelling components affected by this proposal, which will be provided in English, are listed below:

1) Outer packaging – Carton

The outer carton bears full labelling particulars, in compliance with Article 54 of Directive 2001/83/EC as amended.

This outer carton will only be provided in English language and will be Ireland specific (i.e. blue box).

The mock-ups for this component are provided in Attachment 1.

2) Small immediate packaging unit – Vial label

In parallel to this application, a labelling exemption request has been submitted to the QRD group to request that the vial label falls under the requirements of a small immediate packaging unit. Therefore, the vial label mock-up provided with this submission bears the labelling particulars, in compliance with Article 55 of Directive 2001/83/EC as amended.

The mock-ups for this component are provided in Attachment 1.

3) Package leaflet

The package leaflet will provide full information for the patient on remdesivir 100 mg concentrate for solution for infusion and 100 mg powder for concentrate for solution for infusion in accordance with Article 59 of Directive 2001/83/EC as amended.

The mock-up for this component is not provided along with this submission, since neither the summary of product characteristics (SmPC) nor the package leaflet (PL) and the healthcare provider leaflet have been submitted to the EMA.

4) Healthcare provider leaflet

Since both formulations of remdesivir are administered by a healthcare professional (HCP), information from the SmPC for the HCP are included at the end of the package leaflet as part of a healthcare provider leaflet to be removed prior to giving the package leaflet to the patient.

The mock-up for this component is not provided along with this submission, since neither the SmPC nor the PL and healthcare provider leaflet have been submitted to the EMA.

4. ADMINISTRATION AND SAFE USE OF PRODUCT

English-language only packaging components (i.e. carton, immediate packaging, package leaflet and healthcare provider leaflet) will be provided to all EU members states initially due to reasons laid down in Section 2. Of note, the packaging components will be Ireland specific (i.e. blue box information and safety reporting details).

To ensure that remdesivir is prepared administered, used and stored correctly and safely, in addition to the printed English healthcare provider leaflet inserted in the product package, the HCPs will have access to the information in their local language through a quick response (QR) code or an URL address included at the end of this leaflet. Of note, this QR code and URL address will also be displayed on the outer carton. By means of a smartphone/device or by typing the URL address in an internet browser, the HCP will have direct access to the information related to the country where they operate including the following documents in their local language(s):

- 1) The approved healthcare provider leaflet containing dosing, administration and reporting of side effects details for that specific country.
- 2) The approved PL containing reporting of side effects details for that specific country.
- 3) Blue box information.

This will also enable HCPs to share with their patients or their patients' family members the package leaflet in their local language(s).

Gilead will submit the request to include the use of QR code and relevant information such as the website details and intended content as part of the initial MAA application, so it is reviewed and approved by the CHMP.

Gilead also intends to issue an information letter to all targeted HCPs who will be using remdesivir. The list of recipients of this letter will be confirmed at a national level. This letter in local language(s) will inform them of the planned situation (i.e. English only packaging components) and make them aware of the Gilead website and other relevant national health authority websites, as appropriate, that will enable them to have access to the above documents and/or information in their local language(s) through a QR code or an URL address which will, for the latter, be also inserted in the information letter.

Overall, English-language only packaging components should not affect the proper and safe administration of remdesivir as Gilead will provide access for HCPs to the necessary information in local language(s).

Subject: Re: Article 63(3) Submission: remdesivir - Translation Full Exemption Request

From: [REDACTED]

To: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Cc:

Sent: Tue, 12 May 2020 08:13:15 +0200

Expiration: Mon, 10 Aug 2020 08:13:15 +0200

Email Reply All (non-secure)

Dear Mrs [REDACTED]

We agree to the temporary translation exemption, especially, as the information in local language, including safety reporting details and blue box information, will be provided through a quick response code and an URL address in the package leaflet and on the outer carton.

Kind regards

[REDACTED]
Project Management

Division / Licensing 3
Federal Institute for Drugs and Medical Devices

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn

[REDACTED]
[REDACTED]
Internet: www.bfarm.de

-----Original Message-----

For the Attention Of (FAO):

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

Dear Sir/Madam,

Gilead Sciences Ireland UC (Gilead), is in the process of submitting a Marketing Authorisation Application to the EMA for remdesivir 100 mg powder for concentrate for solution for infusion and 100 mg concentrate for solution for infusion for the treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID 19). The CHMP has started a 'rolling review' of data on the use of the investigational antiviral medicine remdesivir for the treatment of COVID-19. While the overall review timeline for remdesivir cannot be anticipated at this moment, it is expected that this procedure will allow EMA to complete its assessment significantly earlier compared with a regular evaluation procedure. Gilead is hereby submitting a full translation exemption request under Article 63(3) for providing English only outer packaging, immediate packaging, package leaflet and healthcare provider leaflet for both remdesivir 100 mg concentrate for solution for infusion and 100 mg powder for concentrate for solution for infusion.

This request is being submitted directly to the national competent authorities concerned as per the latest version of the "Recommendations for the implementation of the exemptions to the labelling and package leaflet obligations in the centralised procedure guidance".

In support of this request, the following documents have been included in this submission:

- Justification document for the translation full exemption.
- Proposed mock-ups in English only language (i.e. Ireland specific) for the labelling components to be placed on the markets for both remdesivir 100 mg concentrate for solution for infusion and 100 mg powder for concentrate for solution for infusion:
 - Mock-ups for the immediate packaging.

- Mock-ups for the carton.

On receipt of this exemption request, a response as soon as possible would be much appreciated since we are dealing with really tight timelines. Gilead may liaise as necessary regarding potential timings of review.

Please do not hesitate to contact me with any questions following your review of the translation exemption request at the details provided below.

Yours Sincerely,

[REDACTED]

[REDACTED]

Gilead Sciences International Ltd

[REDACTED]

[REDACTED]



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 11.08.2020

GESCHZ 33.02-2020-87914

**Versorgung mit Veklury® (Remdesivir) im Rahmen des Emergency Supply Instrument (ESI) -
BfArM Genehmigung zur Ausnahme von Kennzeichnung des AM (vom 12.5.2020)**

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 10.08.2020

Anlagen: -3-

Berichterstatter/in: [REDACTED]

Der Antrag von Gilead zur Ausnahme von der Verpflichtung zur Übersetzung der Packmaterialien und der Packungsbeilage gemäß Art. 63(3) der Richtlinie 2001/83/EG (s. Anlage 1) ist am 07.05.2020 im BfArM eingegangen. Nach Rücksprache mit dem zuständigen Mitglied des CHMP sowie des deutschen Mitglieds der CMDh wurde dem Antrag am 12.05.2020 durch das deutsche Mitglied der QRD stattgegeben (s. Anlage 2).

An dieser Stelle sei auch auf das gemeinsame Frage/Antwort-Dokument von Europäischer Kommission/HMA/EMA verwiesen, das sich im Abschnitt 5 für die Ausnahmeregelung bei Arzneimitteln für die Behandlung von COVID-19 ausspricht (s. Anlage 3).

Prof. Dr. Karl Broich

Brussels, 10 April 2020
(Revision 3 – 1 July 2020)

NOTICE TO STAKEHOLDERS

QUESTIONS AND ANSWERS ON REGULATORY EXPECTATIONS FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Contents

INTRODUCTION	4
A. LEGAL AND REGULATORY GUIDANCE	4
1. ISSUES RELATED TO MARKETING AUTHORISATIONS, MARKETING AUTHORISATION PROCEDURES	4
1.1. Can medicinal products intended for use in COVID-19 patients be marketed in the absence of a marketing authorisation?.....	4
1.2. Can I postpone my renewal application?.....	5
1.3. Does the 'sunset clause' apply during a pandemic?	5
2. MANUFACTURING, IMPORTATION OF FINISHED PRODUCTS AND ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS AND GMP AND GDP ISSUES.....	6
2.1. How can changes in the manufacturing/supply chain be implemented swiftly to ensure continuity of supplies to the EU of crucial medicines for treatment of COVID-19 patients?	6
2.2. [UPDATED] Which measures will be taken in respect of GMP certificates and authorisations to manufacture/import in light of difficulties to conduct on-site GMP inspections due to restrictions linked to COVID-19 pandemic?.....	9
2.3. Which measures have been put in place to mitigate the suspension of on-site inspections of plasma collection centres?.....	10
i. EEA or third country sites that have been previously inspected	10

ii.	EEA or third country sites that have not been previously inspected	10
2.4.	Which measures will be taken in respect of GDP certificates and wholesale authorisations in light of difficulties to conduct on-site inspections due to restrictions linked to COVID-10 pandemic?	11
2.5.	Which adaptations to the work of the QP are possible considering travelling and other restrictions arising from COVID-19 pandemic?	12
i.	Remote batch certification.....	12
ii.	Remote audits of the active substance manufacturer	12
iii.	Batch release of investigational medicinal products imported from third countries	12
3.	QUALITY VARIATIONS	13
3.1.	Can quality requirements be waived/adapted for medicines intended to be used for the treatment of COVID-19 patients?	13
4.	PHARMACOVIGILANCE ACTIVITIES.....	13
4.1.	Is there any impact on reporting into EudraVigilance of Individual Case Safety Reports (ICSRs)?	13
4.2.	[NEW] Is there any impact on corrective and preventive actions management under the pharmacovigilance provisions?	14
4.3.	[NEW] Is there any flexibility in the planning and conduct of pharmacovigilance system audits?	14
4.4.	[NEW] Which measures will be taken in light of difficulties to conduct on-site pharmacovigilance inspections during the COVID-19 pandemic?	15
5.	PRODUCT INFORMATION AND LABELLING	16
5.1.	Is there any flexibility in the labelling and packaging requirements to facilitate the movement of medicinal products within the EU?	16
6.	ADDITIONAL TEMPORARY GMP AND GDP FLEXIBILITY	16
6.1.	Introduction	16
6.2.	When new lines or re-purposed facilities are to be used to ensure continuous availability of crucial medicines for treatment of COVID-19 patients (e.g. through use of ECMP), is it possible to:	17
i.	Introduce premises and/or equipment into use following limited prospective qualification?	17
ii.	perform concurrent validation of a manufacturing process?	17
6.3.	Is it possible to implement temporary changes to certain scheduled quality related tasks in order to free resources for ensuring continued supply of crucial medicines used for treatment of patients infected with Covid-19?	18

6.4.	What temporary flexibilities can be employed to address imminent market shortage of imported medicines, which are crucial for treatment of COVID-19 patients?	19
i.	Postponing or waiving the testing in the third country?	19
ii.	Postponing certain testing in the EEA?	19
6.5.	Which adaptations to the work of the Responsible Person (RP) are possible considering travelling, absenteeism and other restrictions arising from COVID-19 pandemic?	20
i.	Remote working of the RP	20
ii.	Delegation of duties and responsibilities of an RP to another RP?	20
iii.	Delegation of duties of an RP to a person who is not a RP	21
iv.	Replacement of the RP at short notice.....	21
6.6.	Is it possible to use new equipment or newly authorised premises for storage and distribution of medicinal products with limited prospective qualification?	21
6.7.	Can I introduce planned deviations from normal practice (temporary change controls) in the context of the COVID-19 pandemic?	22
i.	Documentation	22
ii.	Audits and internal audits	22
iii.	Non-conformities and CAPA management.....	22
B.	ADDITIONAL INFORMATION	23

INTRODUCTION

The current COVID-19 pandemic has a considerable impact on citizens, patients and businesses. It may force marketing authorisation holders of medicinal products and regulatory authorities to operate under business continuity mode, impacting the standard way of working. Moreover, public health needs may require quick actions or re-prioritisation of operations.

The ultimate aim of the EU legislation on medicinal products is to ensure a high level of public health. The COVID-19 pandemic is posing unprecedented challenges and ensuring continuity of supplies of medicines is a priority for public health. Therefore, it is necessary to articulate appropriate measures to minimise risks of shortages while ensuring that the high standards of quality, safety and efficacy of medicines made available to patients in the EU are maintained.

This document provides guidance to marketing authorisation holders of medicinal products for human use (“MAH”) on regulatory expectations and flexibility during the COVID-19 pandemic. The document will be updated to address new questions and to adjust the content thereof to the evolution of the pandemic. For queries related to specific products that are not specifically addressed in this document, MAHs are invited to address the European Medicines Agency (for centrally authorised products) or the relevant national competent authorities (for nationally authorised products).

This document remains valid until further notice. It has been developed in cooperation between the European Commission, the Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human (“CMDh”), the Inspectors Working Group and the European Medicines Agency (“EMA”).

The ultimate responsibility for the interpretation of EU legislation is vested on the European Court of Justice and therefore the content of this document is without prejudice to a different interpretation that may be issued by the European Court of Justice.

A. LEGAL AND REGULATORY GUIDANCE

1. ISSUES RELATED TO MARKETING AUTHORISATIONS, MARKETING AUTHORISATION PROCEDURES

1.1. Can medicinal products intended for use in COVID-19 patients be marketed in the absence of a marketing authorisation?

A marketing authorisation is required before medicinal products can be marketed in the EU. A marketing authorisation granted by the European Commission is valid in all Member States (centralised marketing authorisation). A marketing authorisation granted by a National Competent Authority (“NCA”) in a Member State is valid only in that Member State (national marketing authorisation). Procedures exist to facilitate the granting of national marketing authorisations of medicinal products that are authorised in another EU/EEA Member State.¹

¹ Mutual recognition procedure (“MRP”) and decentralised procedure (“DCP”) established by Directive 2001/83/EC.

The coordination group established under Article 27 of Directive 2001/83/EC (CMDh) has agreed to promote the use of zero-day mutual recognition procedure/repeat use procedure to expand national marketing authorisations to new Member States who need these medicinal products.

Member States may also authorise a medicinal product that has already been authorised in another EU Member State in accordance with Article 126a of Directive 2001/83/EC.

In cases where no centralised/relevant national marketing authorisation exists, Member States can make use of possibilities foreseen in Directive 2001/83/EC, including resorting to compassionate use, or authorisation of the distribution of an unauthorised medicinal product in accordance with Article 5(2) of Directive 2001/83/EC.

To permit prompt assessment of these requests, applicants are requested to identify any such communication to the relevant NCA with the message “CONCERNS COVID-19”.

1.2. Can I postpone my renewal application?

According to Article 14 of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 24 of Directive 2001/83/EC the initial standard marketing authorisation is valid for five years. Such marketing authorisation may be renewed on the basis of a re-evaluation of the benefit-risk assessment. To this end, the MAH shall provide the Agency or the NCAs with a consolidated version of the file in respect of quality, safety and efficacy, at least 9 months before the marketing authorisation ceases to be valid.

MAHs facing difficulties to meet this deadline due to exceptional circumstances arising from the COVID pandemic, are invited to contact the EMA (for centrally authorised products) or the reference Member State (for products authorised under the MRP/DCP) before the foreseen deadline of the submission of the renewal application with a justified request to postpone the submission of the complete dossier to a later point in time. The reference Member State will consult with the concerned Member State(s) and advise the MAH on any further step to be taken before the foreseen deadline. In case of purely national marketing authorisations, the relevant national competent authority should be contacted.

The same considerations apply to conditional marketing authorisations granted in accordance with Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004.

1.3. Does the 'sunset clause' apply during a pandemic?

According to Article 24(4) to (6) of Directive 2001/83/EC and Articles 14(4) to (6) of Regulation (EC) No 726/2004, any authorisation which within three years of its granting is not followed by the actual placing on the market of the authorised product in the authorising Member State or on the Union market will cease to be valid. When an authorised product previously placed on the market in the authorising Member State or in the Union is no longer actually present on the market for a period of three consecutive years, the authorisation for that product will cease to be valid.

Due to the current pandemic, initial market launch plans may need to be adapted in a way that could trigger the sunset clause mechanism. MAHs are reminded of the possibility to request an exemption in view of exceptional circumstances and on public health grounds.

For centrally authorised products such request has to be submitted under Article 14(6) of Regulation (EC) No 726/2004 to the European Commission. During the pandemic, the Commission may accept sunset clause requests that refer to the pandemic as a reason without the need for any further justification.

For nationally authorised products such requests have to be submitted to the competent authorities of the Member State(s) concerned. It will be decided according to the national rules considering the pandemic situation.

2. MANUFACTURING, IMPORTATION OF FINISHED PRODUCTS AND ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS AND GMP AND GDP ISSUES

2.1. How can changes in the manufacturing/supply chain be implemented swiftly to ensure continuity of supplies to the EU of crucial medicines for treatment of COVID-19 patients?

MAHs may experience supply chain/manufacturing disruptions due to manufacturing, distribution and trade restrictions arising from the COVID-19 pandemic. Ensuring continuity of supplies of medicinal products is a priority for public health.

It is therefore necessary to articulate regulatory tools that permit MAHs to swiftly source starting materials, reagents, intermediates or active substances from alternative suppliers, where that is necessary to ensure supplies to the EU of crucial medicines for treatment of COVID-19 patients. The addition of new manufacturing sites for part or all of the manufacturing process, as well as changes in the site(s) responsible for quality control should also be facilitated.

To reduce the risk of shortages or disruption of supply following from manufacturing and/or supply problems, an exceptional change management process (ECMP) is made available to MAHs of crucial medicines for treatment of COVID-19 patients. The ECMP will permit the swift implementation of changes to suppliers and/or manufacturing/control sites necessary to reduce the risks of shortages under certain conditions intended to ensure the quality of the medicinal product, while deferring the full assessment of the variation.

Under the ECMP, MAHs will be able to exceptionally source starting materials, reagents, intermediates or active substances from suppliers not specifically mentioned in the marketing authorisation if that is necessary to prevent/mitigate shortages of supplies in the EU. Likewise, MAHs will be able to use manufacturing sites or sites responsible for quality control that are not specifically mentioned in the marketing authorisation in cases where the use of an alternative site is necessary to prevent/mitigate shortages of supplies in the EU.

Scope

The ECMP is only available for crucial medicines for use in COVID-19 patients.²

The ECMP is only available for the following changes:

- Changes in the manufacturing and/or control sites that are necessary to prevent/mitigate shortages of supplies in the EU.
- Changes in suppliers of starting materials, reagents, intermediates or active substances where that is necessary to prevent/mitigate shortages of supplies in the EU.

It is stressed that the ECMP cannot cover:

- Changes classified as extensions of the marketing authorisation in accordance with Annex I of Commission Regulation (EC) No 1234/2008.
- Deviations from the requirements in the marketing authorisation or from GMDP³ (other than the changes of suppliers and/or manufacturing/control sites above-referred).
- Changes to the dossier other than changes of suppliers or manufacturing/control sites.

Procedure

Step 1:

MAHs that wish to rely on the ECMP must notify the relevant national competent authority that granted the marketing authorisation or EMA (in case of centrally authorised products). In the notification, the MAH should:

- Specify the intention to use the ECMP for the specific medicinal product.
- State the medicinal product concerned.
- Provide a summary description of the changes that will be implemented. A notification should be submitted for each supplier and/or manufacturing/control site that is implemented under the ECMP.
- Commit to ensure that the quality of the finished product will not be compromised. To this end, the MAH should ensure that the new suppliers/sites abide by the quality standards applicable in the EU and, in particular, that the specifications (both for active substance(s) and finished product) in the marketing authorisation are respected. Where required by EU legislation, manufacturing/control site used under the ECMP should have an

² When in doubt whether a given medicinal product is a crucial medicine for treatment of COVID-19 patients, the MAH may contact the relevant competent authorities (EMA should be contacted for centralised marketing authorisations).

³ Good Manufacturing and Distribution Practices.

EU GMP certificate or have been certified by the authorities of a country with whom the EU has concluded a mutual recognition agreement.⁴ If the latter conditions are not met, a variation in accordance with Commission Regulation (EC) No 1234/2008 should be submitted.

- Commit to notify the implementation of the changes made to the relevant competent authorities within 48 hours after the change is implemented by the MAH. In the case of centrally-authorised products, notifications should be made to the EMA.
- Commit to submit the corresponding variation application to the competent authorities no later than within 6 months following the implementation of the change.

Step 2:

The relevant competent authority will assess the notification and specifically whether the application concerns crucial medicines for use in COVID-19 patients (in case of marketing authorisations granted under the mutual recognition or the decentralised procedure, the reference Member State will consult the concerned Member States). Within two working days, the MAH will be informed whether the relevant competent authority has agreed to the application of the ECMP. If within two working days following the submission date the relevant competent authority has not raised objections, the application of the ECMP shall be deemed accepted.

Step 3:

Within 48 hours after the change is implemented by the MAH, a notification is submitted to the competent national authorities or EMA (in the case of centrally-authorised products). The notification should indicate the medicinal product that is concerned as well a summary description of the change made.

Step 4:

Within 6 months after the implementation of the respective changes, a variation is submitted. The variation submission should provide all the data requirements provided for under the *Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures.*

Grouping of relevant variations in accordance with Commission Regulation (EC) No 1234/2008 remains possible.⁵

⁴ It is acknowledged that the GMP certificate for the site may not specifically cover the medicinal product at stake.

⁵ Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products.

Important remarks

The ECMP does not cover changes other than those specifically foreseen in the scope thereof (*see above*). Other changes should be notified as a variation. Absence of the submission of the relevant variation constitutes a breach of the obligations of the MAHs.

The agreed ECMP can cease to be valid in case one or more of the above-referred commitments are not fulfilled (including *e.g.* that critical findings in respect of the quality of the product are identified).

2.2. [UPDATED] Which measures will be taken in respect of GMP certificates and authorisations to manufacture/import in light of difficulties to conduct on-site GMP inspections due to restrictions linked to COVID-19 pandemic?

The COVID-19 pandemic has triggered national and international restrictions that may affect and/or prevent the conduct of certain on-site GMP inspections. In light of the severity of the current circumstances, measures should be put in place to ensure availability of GMP certificates and authorisations to manufacture/import to support regulatory submissions, as well as to maintain the validity of current GMP certificates and authorisations to manufacture/import.

Specifically, the validity of GMP certificates that support the manufacture and importation of medicinal products in the EEA should be extended to avoid disruptions in the availability of medicines. The validity of authorisations to manufacture/import should also be extended (in case they are time-limited). With a view to ensure the quality of medicines marketed in the EU/EEA, a distinct approach should be taken for sites that are located in the EEA and sites located outside the EEA that have never been inspected by an EEA supervisory authority.

Sites located in the EEA

The validity of GMP certificates for manufacturing/importing sites of active substances and/or finished products in the EEA should be extended until the end of 2021 without the need for further action from the holder of the certificate.⁶ This automatic extension does not cover changes in the scope of the GMP certificate (*e.g.* new buildings, new medicinal products).

The validity of time-limited authorisations/registrations to manufacture/import should also be extended until the end of 2021 without the need for further action from the authorisation/registration holder. This automatic extension does not cover changes in the scope of the authorisation/registration (*e.g.* new premises, new medicinal products).

For new sites/facilities in the EEA that have never been inspected and authorised, a distant assessment may be conducted in order to evaluate if the site could be authorised without a pre-approval inspection. In such cases, it should be indicated that the certificate has been granted on the basis of a distant assessment. Moreover, an on-site inspection should be conducted when circumstances permit. If the

⁶ An explanatory footer has also been introduced in EudraGMDP database.

outcome of the distant assessment does not permit the granting of the GMP certificate, a clock-stop will be triggered until an on-site inspection is possible.

Sites located outside the EEA

The validity of GMP certificates for manufacturing sites of active substances and/or finished products located outside the EEA should be extended until the end of 2021 without the need for further action from the holder of the certificate, unless the issuing/supervisory authority takes any action that affects the validity of the certificate. This automatic extension does not cover changes in the scope of the GMP certificate (e.g. new buildings, new medicinal products).

For new sites/facilities in third countries where an inspection is required, and where there is no operational mutual recognition agreement (MRA) or the scope is not covered by the MRA, a distant assessment by an EEA supervisory authority may be conducted. A GMP certificate may be granted depending on the outcome of the assessment. In such cases, it should be indicated that the certificate has been granted on the basis of a distant assessment. Moreover, an on-site inspection should be conducted when circumstances permit. If the outcome of the distant assessment does not permit the granting of the GMP certificate, a clock-stop will be triggered until an on-site inspection is possible.

Important remarks

Pre-approval or routine on-site inspections will resume as soon as COVID-19 restrictions are lifted,⁷ according to risk based inspection planning taking into account the date of the last inspection.

It is stressed that the obligation of manufacturers and importers to comply with GMP is not waived. It is incumbent upon manufacturers and importers to continue complying with GMP. Supervisory authorities will remain vigilant to ensure the quality of medicines that are made available to patients in the EEA. Inspections (including distant assessments) may be launched at any time and, in case of non-compliance, appropriate regulatory actions will be triggered.

2.3. Which measures have been put in place to mitigate the suspension of on-site inspections of plasma collection centres?

i. EEA or third country sites that have been previously inspected

The supervisory authority will implement a control measure in line with EMA recommendation EMA/INS/GMP/534269/2018 "Application of inspection and control measures". Supervisory authorities will issue Statements of Next Inspection (SONIs) which will state the recommended date of the next inspection.

ii. EEA or third country sites that have not been previously inspected

If the centre is operated by a parent company that already operates other centres that are included in the manufacturers' PMF then Supervisory authorities should carry out a distant assessment for individual centres. Supervisory authorities will issue

⁷ Resumption of inspections will vary according to timing of the lifting of containment measures taken by each country and other factors such as restoration of transport links.

Statements of Next Inspection (SONIs) which will state the recommended date of the next inspection.

A clarifying remark will be made in the SONI:

“Due to the restrictions caused by COVID-19, the period of validity of the SONI in effect at the time of declaration of the pandemic by WHO is extended applying inspection and control measures in line with EMA recommendation EMA/INS/GMP/534269/2018 "Application of inspection and control measures...". On-site inspections will resume as soon as there is a consensus that the period of the public health crisis has passed. The clarifying remark section of individual SONIs will indicate any exceptions. Competent authorities reserve the right to inspect a blood establishment should the need arise”.

If the outcome of the distant assessment does not permit the approval of the establishment, a clock-stop will be triggered until an on-site inspection is possible.

If the Centre is operated by a parent company that has never previously been inspected or where the parent company is in a compliance management programme then an on-site inspection will be required.

2.4. Which measures will be taken in respect of GDP certificates and wholesale authorisations in light of difficulties to conduct on-site inspections due to restrictions linked to COVID-10 pandemic?

In light of difficulties to conduct on-site GDP inspections due to restrictions arising from the COVID-19 pandemic, the validity of GDP certificates should be extended until the end of 2021 without the need for further action from the holder of the certificate.

The validity of time-limited wholesale authorisations should also be extended until the end of 2021 without the need for further action from the holder of the authorisation.⁸ This automatic extension does not cover changes in the scope of the authorisation (e.g. type of medicinal products or authorised operations).

On-site inspections will resume as soon as COVID-19 restrictions are lifted,⁹ according to risk based inspection planning taking into account the date of the last inspection.

It is stressed that the obligation of distributors and wholesalers to comply with GDP is not waived. It is incumbent upon distributors and wholesalers to continue complying with GDP. Supervisory authorities will remain vigilant to ensure the quality of medicines that are made available to patients in the EEA. Inspections (including distant assessments) may be launched at any time and, in case of non-compliance, appropriate regulatory actions will be triggered.

⁸ An explanatory footer has also been introduced in EudraGMDP database.

⁹ Resumption of inspections will vary according to timing of the lifting of containment measures taken by each country and other factors such as restoration of transport links.

2.5. Which adaptations to the work of the QP are possible considering travelling and other restrictions arising from COVID-19 pandemic?

i. Remote batch certification

The remote batch certification is permissible under EU GMP rules, provided that the QP has access to all information necessary to enable them to certify the batch.

While in some Member States additional requirements have been introduced which may preclude remote certification, considering the current restrictions of travelling linked to the COVID-19 pandemic, the remote certification should be acceptable in all EEA Member States.

It is stressed that the obligations/responsibilities of the QP remain unchanged.

ii. Remote audits of the active substance manufacturer

Where on-site audits are not possible, the QP can rely on paper-based audits and also take into consideration the results of inspections from EEA authorities.¹⁰

Remote audits should provide confidence that the active substance is fit-for-purpose and will not negatively affect the safety and efficacy of the medicinal product. The QP is expected to justify the controls in place on a scientific basis and record a risk assessment on a product specific basis.¹¹

iii. Batch release of investigational medicinal products imported from third countries

In case of imports of investigational medicinal products from third countries, the QP should ensure that the quality of the batch is in accordance with the terms of the clinical trial authorisation (including compliance with the terms of the Product Specification File) and that it has been manufactured in accordance with quality standards at least equivalent to the GMP requirements applied in the EEA.

To make that assessment, where on-site inspections are not possible, the QP may rely on a variety of documents including, as appropriate: batch records, including in-process test reports and release reports, the validation status of facilities, processes and methods, examination of finished packs, the results of any analyses or tests performed after importation (where relevant), stability reports, the source and verification of conditions of storage and shipment, audit reports concerning the quality system of the manufacturer, *etc.*

¹⁰ Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers#eu-gmp-guide-part-ii:-basic-requirements-for-active-substances-used-as-starting-materials:-gmp-compliance-for-active-substances-section>

¹¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-template-qualified-persons-declaration-concerning-good-manufacturing-practice-gmp_en.pdf

3. QUALITY VARIATIONS

3.1. Can quality requirements be waived/adapted for medicines intended to be used for the treatment of COVID-19 patients?

Without prejudice to the flexibilities afforded by the ECMP, the quality requirements foreseen in the marketing authorisation should be complied with for medicinal products marketed in the EU, including medicinal products that are administered to COVID-19 patients.

MAHs facing difficulties to perform the quality controls foreseen in the marketing authorisation, due to *e.g.* a significant increase of manufacturing capacity to meet the demands of patients in the EU or other circumstances related to the COVID-19 pandemic, are invited to contact the competent authorities and to present an adapted control scheme based on a risk-based approach. This request should be submitted as a variation in accordance with Commission Regulation (EC) No 1234/2008.

Other changes to the quality requirements foreseen in the marketing authorisations should also be processed in accordance with the Commission Regulation (EC) No 1234/2008.

To permit prompt assessment of these variation applications, applicants are requested to identify any such communication with the subject “CONCERNS COVID-19” next to the procedure number in the email heading¹².

4. PHARMACOVIGILANCE ACTIVITIES

4.1. Is there any impact on reporting into EudraVigilance of Individual Case Safety Reports (ICSRs)?

According to Article 107 of Directive 2001/83/EC, MAHs shall submit electronically to the Eudravigilance database all serious suspected adverse reactions that occur in the Union and in third countries within 15 days following the day on which the MAH gained knowledge of the event. All non-serious suspected adverse reactions that occur in the Union shall be submitted within 90 days.

This includes adverse reactions that result from use outside the terms of the marketing authorisation (off-label use).

During the current pandemic the reporting of adverse events related to the widespread use of medicinal products for the treatment or prevention of the pathogen causing the pandemic may increase. At the same time, there is a risk that during a pandemic workforces in industry may be reduced due to high employee absenteeism.

These exceptional circumstances may force companies to activate business continuity plans and prioritise activities. Therefore, in case MAHs are for justified reasons relating to the pandemic unable to continue standard reporting operations,

¹² For electronic submissions made to EMA, COVID-19 related applications should be indicated by selecting YES to ‘COVID19 related’ flag in the eSubmission Gateway XML delivery file user interface.

they should temporarily – until the pandemic is resolved – prioritise the reporting obligations as follows:

- Submission of serious ICSRs associated with medicinal products used for the treatment or prevention of the pathogen causing the pandemic;
- Submission of other serious ICSRs;
- Submission of non-serious ICSRs associated with medicinal products used for the treatment or prevention of the pathogen causing the pandemic;
- Submission of other non-serious ICSRs.

While in the present exceptional circumstances, some MAHs may have understandable difficulties complying with the relevant deadlines, it is essential that MAHs report all serious ICSRs within the 15 days set out in Directive 2001/83/EC. Where MAHs make use of prioritisation, they shall put a note in the pharmacovigilance system master file recording such practice.

For reports originating from compassionate use or named patient use, marketing authorisation holders should continue to follow the guidance in GVP Module VI Section VI.C.1.2.2.

4.2. [NEW] Is there any impact on corrective and preventive actions management under the pharmacovigilance provisions?

According to Article 11(1)(e) of Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012, Marketing Authorisation Holders (MAHs) shall put in place specific quality system procedures and processes in order to ensure the effective communication with the national competent authorities and the Agency on corrective and preventive actions.

During the pandemic situation MAHs might activate business continuity plans and prioritise activities. Therefore, in case MAHs are unable to continue standard management of corrective and preventive actions, for justified reasons relating to the pandemic, they should temporarily prioritise the deviations by applying risk-based approach taking into account relative criticality of the deviation to risks impacting the pharmacovigilance system, processes and parts of processes.

Any deviation from the processes and procedures, due to the prioritisation of activities during the pandemic, should be duly recorded as soon as identified, limited in time and should be addressed and closed when the circumstances permit so, taking into consideration the management of backlogs.

4.3. [NEW] Is there any flexibility in the planning and conduct of pharmacovigilance system audits?

According to Article 13(1) of Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012, MAHs shall perform risk-based audits of the quality system at regular intervals to ensure that the quality system complies with the quality system requirements set out in Articles 8, 10, 11 and 12 and to determine its effectiveness. Those audits shall be conducted by individuals who have no direct involvement in or responsibility for the matters or processes being audited. According to Article 13

(2) of the Regulation, corrective action(s), including a follow-up audit of deficiencies, shall be taken where necessary. A report on the results of the audit shall be drawn up for each audit and follow-up audit and sent to the management responsible for the matters audited.

During the current pandemic MAHs may need to activate business continuity plans and prioritise activities. This may have an impact on planned audits. Any adaptation in the planning and conduct of audits should be based on a risk-based approach with all decisions clearly justified and duly documented as part of a prioritisation strategy. For cause audits should be prioritised and planned audits should be conducted as soon as possible and without undue delay.

Before considering to delay a planned audit, alternative approaches, such as remote audits may need to be considered in the short-term. Where a decision has been made to conduct remote audits, the MAH should consider how these audits will ensure the independent and objective evaluation of the fulfilment of pharmacovigilance requirements by the auditee. This would typically involve a mixture of interview sessions (e.g. via telephone or video conferencing) and document review. Utilising questionnaires alone, without supporting evidence, would not be accepted as audits¹³. Partners should be kept informed on the overall risk-based strategy. In case of uncertain results, a follow up audit shall be performed as soon as possible.

4.4. [NEW] Which measures will be taken in light of difficulties to conduct on-site pharmacovigilance inspections during the COVID-19 pandemic?

During the COVID-19 pandemic, on-site inspections may not be possible due to multiple factors including difficulties and restrictions related to travelling between and within the countries, restrictions to accessing facilities and additional health risks for inspectors and inspectees. Regulatory authorities also may need to prioritise, reduce or postpone certain activities and look for alternative ways of supervision using a risk-based approach. For pharmacovigilance inspections that are part of pharmacovigilance inspection programmes and cannot be conducted on-site, a remote inspection may be considered, if appropriate and feasible. Decision on “for cause” inspections should be considered on a case-by-case basis by inspectors and concerned assessors, as applicable, to determine whether a remote inspection is feasible and it could fulfil the purpose of the requested inspection.

Remote inspections should follow, where applicable, the guidelines that already exist for the conduct of pharmacovigilance inspections but should also take into consideration the limitations imposed by using a remote process. It is fundamental to ensure that the inspectee meets the technical requirements to provide remote access to electronic systems, as well as maintains communication with and provides support to inspectors. During the remote inspection initiation phase, the inspectee should provide detailed information as requested by the inspectors to allow a feasibility assessment by the inspection team¹⁴.

¹³ See footnote 3 of the [Guideline on Good Pharmacovigilance practices, Module IV](#).

¹⁴ See also related information: [Good pharmacovigilance practice Module III– Pharmacovigilance inspections \(see section GVP Module III.B.1.7. Remote inspections](#) and [Distant/virtual pharmacovigilance inspections of MAHs during a crisis situation- Points to consider](#).

5. PRODUCT INFORMATION AND LABELLING

5.1. Is there any flexibility in the labelling and packaging requirements to facilitate the movement of medicinal products within the EU?

It is necessary to facilitate the movement of medicinal products within the EU so that they can be made available in the Member States where are needed the most. In the current exceptional circumstances, the regulatory flexibilities foreseen in the Directive 2001/83/EC should be fully utilised. Under Article 63(3) of Directive 2001/83/EC Member States may grant full or partial exemptions to certain labelling and packaging requirements to address severe problems in respect of the availability of medicinal products.

During the COVID-19 pandemic, Member States may therefore accept that the product information of products marketed in their territory may not be translated into the relevant official language if there are severe problems of availability of that medicinal product in the Member State.

In these exceptional circumstances, it may moreover be accepted that national specific information does not appear in the packaging/labelling, or that the presentation differs from the presentations authorised in the Member State where the product is marketed.

During the COVID-19 pandemic, the CMDh has agreed to apply the labelling and packaging flexibilities above-referred crucial medicines for use in COVID-19 patients.¹⁵

MAHs are required to notify the relevant national competent authorities in advance and should also provide a link to a website where the product information in the relevant official language may be obtained. Further guidance on specific national requirements/procedures will be developed by CMDh.

6. ADDITIONAL TEMPORARY GMP AND GDP FLEXIBILITY

6.1. Introduction

To help manufacturers and distributors of pharmaceutical products to cope with the consequences of the pandemic and ensure availability of medicinal products to respond to increased demand, following provisions have been made to allow for some extraordinary GMP and GDP flexibility.

In case national legislation in EEA member states already provides legal tools for such extraordinary situations, these national tools need to be triggered before applying parts of the proposed measures.

Member States are encouraged to facilitate appropriate implementation of this harmonised guidance in order to minimise the disruption of manufacturing and supply of crucial medicines in EEA during the public health crisis.

¹⁵ When in doubt whether a given medicinal product is a crucial medicine for treatment of COVID-19 patients, the MAH may contact the relevant competent authorities (EMA should be contacted for centralised marketing authorisations).

At the same time, holders of marketing authorisations, manufacturing and import or wholesale distribution authorisations need to take into account that national legislation and derogations cannot be superseded.

The potential implication of simultaneous use of multiple regulatory/GMP flexibilities should be appropriately assessed as part of a comprehensive risk management process.

GMP Flexibilities

6.2. When new lines or re-purposed facilities are to be used to ensure continuous availability of crucial medicines for treatment of COVID-19 patients (e.g. through use of ECMP), is it possible to:

- i. Introduce premises and/or equipment into use following limited prospective qualification?

Yes, when relocation or extension of production is deemed necessary to ensure continuous availability of these crucial medicines it may be possible that the premises and/or equipment could be introduced into use following limited prospective qualification, providing that:

- Formal application of Quality Risk Management is used to determine the required scope and extent of the limited prospective qualification in order to proceed to the next level of qualification/validation.
- Additional risk mitigation measures are adopted, as required, to verify acceptable ongoing performance and ensure product quality.
- All decisions are documented within the pharmaceutical quality system (PQS) and approved by authorised personnel, including the Qualified Person.
- Regular qualification tasks are resumed as soon as COVID-19 restrictions are lifted.
- The results of the limited prospective qualification together with the experience from usage of the premises / equipment is reviewed against routine qualification expectations and a programme put in place to address any gaps identified.

- ii. perform concurrent validation of a manufacturing process?

Yes, for crucial medicines for treatment of COVID-19 patients and where delay in supply may affect those treatment, it is acceptable to conduct process validation concurrently rather than prospectively.

The use of a concurrent validation approach according to the provisions given in Annex 15¹⁶ should be documented within the pharmaceutical quality system (PQS) and approved by authorised personnel including the QP. It should also be supported

¹⁶ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf

by application of quality risk management principles using an appropriate approach such as described in ICH Q9¹⁷ within Part III of the GMP Guide¹⁸.

Where a concurrent process validation approach is employed, there should be sufficient data to support a conclusion that any given batch of product is uniform and meets the defined acceptance criteria.

All related equipment and testing methods should be appropriately qualified and validated prior to commencing concurrent process validation.

For sterile medicinal products, the processes that assure sterility must be prospectively validated. This would include any sterilisation process for a terminally sterilised product, sterilisation of equipment used in aseptic processing and completion of aseptic process simulations for an aseptically produced medicine.

The manufacturing process and quality control requirements for the medicinal product must reflect the details as approved under the Marketing Authorisation. Without prejudice to any flexibilities available through the exceptional change management process (ref Q&A 2.1), any changes to the manufacturing process itself or the quality requirements (ref Q&A 3.1) must be approved in advance through the existing variation process under Commission Regulation (EC) No 1234/2008.

6.3. Is it possible to implement temporary changes to certain scheduled quality related tasks in order to free resources for ensuring continued supply of crucial medicines used for treatment of patients infected with Covid-19?

Yes, where necessary temporary changes in elements of the quality system may be introduced to enable redirection of resources to focus on supply of crucial medicines, provided that the changes do not adversely impact quality, efficacy and safety of medicinal products manufactured on the site.

Such temporary changes should be managed transparently within the pharmaceutical quality system (PQS) and documented according to GMP Guideline Chapter 4.

Quality risk management should be employed using an appropriate approach such as described in ICH Q9 to assess the impact of the temporary change.

The Qualified Person should be made aware of any planned changes and these temporary changes cannot be used to facilitate certification of batches affected by non-compliance with registered specifications.

If appropriately justified, temporary changes could apply to deferral of certain routine operations such as:

¹⁷ ICH Q9 specifically provides guidance on the principles and some of the tools of quality risk management that can enable more effective and consistent risk based decisions in the context of the crisis.

¹⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf

- Maintenance, requalification, revalidation, recalibration,
- Periodic review of PQS documents,
- On sites re-audits of suppliers, and replacement by remote audits,
- Periodic re-trainings,
- Deferral of stability testing, where justified, to focus resources on product release testing.

6.4. What temporary flexibilities can be employed to address imminent market shortage of imported medicines, which are crucial for treatment of COVID-19 patients?

i. Postponing or waiving the testing in the third country?

In order to make such medicinal products, more rapidly available, it may be justified for the QP to temporarily postpone or, if necessary waive the testing in the third country and receive the product under quarantine in the EU without a certificate of analysis. This should be recorded as a deviation from the normal process. The batch should be fully tested in the EEA in accordance with the requirements of the marketing authorisation prior to decision on certification of the batch by the Qualified Person.

ii. Postponing certain testing in the EEA?

In certain situations, due to the extraordinary circumstances emerging from the COVID-19 pandemic, it may be necessary in justified cases to deviate from the requirement for importation testing in the EEA, prior to QP certification in order to prevent immediate shortage of crucial medicines for treatment of COVID-19 patients. Where there is imminent shortage, the QP may give consideration to certification of specified batch(es) of crucial medicines based on testing performed in a third country where it has been ascertained that:

- a) The product has been deemed crucial for treatment of COVID-19 patients and is in short supply in the EEA market(s). Shortage in supply must be stated/confirmed by the relevant competent authority in the market concerned;
- b) All the batch release tests specified in the marketing authorisation have been performed at the third country site and the results obtained comply with the finished product specification;
- c) All of the testing in the third country has been conducted in facilities which have been GMP certified by an EEA supervisory authority or MRA partner;
- d) Review of the testing history in the third country laboratory shows results consistent with the EU test results;
- e) Identity testing of all the active substance(s) for each batch as described in the marketing authorisation, has been carried out in the EEA;
- f) For biological products, specialist analyses, notably vaccine inactivation tests, continue to be performed in the EEA before batch certification;

- g) The decision to certify the batch prior to completing full importation testing in the EEA has been recorded as a deviation in the pharmaceutical quality system and all supporting rationale for the decision included.

Any tests described in the marketing authorisation which had been postponed, should be carried out in the EU after certification. The relevant supervisory authority should be notified immediately if any test results subsequently obtained in the EEA for a released batch are found to be out-of-specification.

Any decision to postpone importation testing in the EEA should be notified in advance to the relevant supervisory authority, in order to enable the authority to take supervisory action, as appropriate.

GDP Flexibility

6.5. Which adaptations to the work of the Responsible Person (RP) are possible considering travelling, absenteeism and other restrictions arising from COVID-19 pandemic?

i. Remote working of the RP

If a regional or national government authority has implemented quarantine measures such as stay-at-home restrictions for entire regions or the whole country resulting in cancellation or prohibition of travelling, then remote working of the RP is permissible, limited to the duration of the restrictions, provided that :

- the RP has timely access to all information necessary to ensure that the wholesale distributor can demonstrate GDP compliance and that public service obligations are met.
- the RP can fulfil responsibilities specified in chapter 2.2 EU GDP Guidelines.

ii. Delegation of duties and responsibilities of an RP to another RP?

In case of comparable size, structure and complexity of distributor's activities and with prior approval by the competent authority, it could be acceptable for a RP designated by a wholesale distributor to temporarily take over the duties and responsibilities of another RP designated by a wholesale distributor in:

- Another branch(es) of the same group / company.
- Another company within the same group of companies.

When temporarily designated to the role, the RP should fulfil his responsibilities of the role personally. After a risk assessment has been performed to determine that the person has the resources and capacity to take on the additional responsibilities, a written job description should define those responsibilities and the authority to make decisions relevant to the role, in compliance with the principles of and guidelines of GDP.

iii. Delegation of duties of an RP to a person who is not a RP

When necessary, it is acceptable for a RP to delegate duties to an appropriately trained person designated by a wholesale distributor according to paragraph 2.3 of the GDP Guide. However, responsibilities for the correct execution of the duties remain with the RP.

iv. Replacement of the RP at short notice

It is recognised that under exceptional circumstances, like quarantine measures travel restrictions or longer absence due to sickness, it may become necessary to replace the RP at short notice. Agreement of the National Competent Authority should be sought in advance for replacement of the designated RP by an employee with appropriate competence, experience, knowledge and training in GDP or a third party RP.

If the newly designated RP within the timeframe of the COVID-19 crisis does not meet all the qualifications and conditions provided for by the legislation of the Member State concerned, the RP should at least have appropriate competence and experience as well as knowledge of and training in GDP to fulfil all delegated responsibilities.

Prior notification of the supervisory authority is necessary.

In all cases, the RP should have appropriate knowledge about the QMS of the new company.

It is stressed that the obligations/responsibilities of the RP remain unchanged.

6.6. Is it possible to use new equipment or newly authorised premises for storage and distribution of medicinal products with limited prospective qualification?

Yes, when relocation of medicines is necessary to meet demand within the timeframe of COVID-19 pandemic, new equipment or re-purposed equipment may be used with limited prospective qualification to allow it to be used as soon as possible.

Where prospective validation has been limited for premises and equipment used for the storage and distribution of medicines then this should be compensated by employing sufficient ongoing monitoring such that there is evidence that medicines are stored and transported under the required conditions. The principles of Quality Risk Management as per Chapter 1.5 of the EU GDP guidelines should be employed to determine the extent of ongoing monitoring required and the approach should be approved by the RP.

Special attention should be paid to equipment and premises used for the storage and distribution of products with specific handling instruction or storage conditions.

Agreement of the National Competent Authority should be sought before using any new premises for wholesaling activities.

The full qualification and validation should be completed without delay following this period.

6.7. Can I introduce planned deviations from normal practice (temporary change controls) in the context of the COVID-19 pandemic?

Yes, when documented within the quality system, approved by the RP and assessed on a case by case basis in accordance with a quality risk management process as per

Chapter 1.5 of the EU GDP Guidelines, temporary flexibility can be introduced as follows:

i. Documentation

The timeframe for the performance of routine Standard Operating Procedure (SOP) reviews can be extended during the period of the pandemic.

ii. Audits and internal audits

Where on-site audits of contract acceptors are not possible, the RP can rely on paper-based audits also and take into consideration the results of inspections or audits performed by third parties.

Remote audits should provide confidence that the contracted party is fit-for-purpose and will not negatively affect the wholesale distribution process.

The internal audit (self-inspections) schedule can be adapted, where necessary and under quality risk management, in order to free personnel for tasks deemed critical during the period of the pandemic crisis.

However, each situation should be assessed, documented and authorised on a risk based approach.

iii. Non-conformities and CAPA management

Following a risk assessment approved by the RP to determine the impact of a deviation or non-conformity, the implementation of CAPAs to address a deviation determined to have low risk to product quality or wholesaling activities, can be deferred. Investigations into events classified as ‘minor’ can also be deferred provided that the deferrals are tracked and resumed once pandemic restrictions are lifted.

The issuing of change management documentation in relation to CAPA implementation can be postponed in order to facilitate a faster and more flexible change management process, however, the approval of the change should be recorded. Remaining change management documentation should be completed retrospectively.

iv. Training

The company’s training plan may be adapted with respect to routine retraining of experienced personnel to reflect prioritised needs during the period of the pandemic crisis.

Training of new and recently hired personnel should be conducted and special emphasis should be given to any current atypical working conditions.

The principles of quality risk management should be applied in determining appropriate prioritisation of training needs to ensure competence of the personnel with respect to the duties assigned to them.

B. ADDITIONAL INFORMATION

The websites of the Commission (https://ec.europa.eu/health/human-use_en) and of the EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19>) provide additional information. For products authorised in decentralised or mutual recognition procedures, additional information will be provided through the websites of the Coordination Group. These pages will be updated with further information, where necessary.

European Commission
Directorate-General Health and Food
Safety

Heads of Medicines Agencies

European Medicines Agency

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: [REDACTED]@bmg.bund.de>; <114@bmg.bund.de>
<11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 42 <42@bfarm.de>; 10 BfArM
CC: <10@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 4 BfArM
<4@bfarm.de>
Gesendet am: 04.01.2021 13:36:06
Betreff: Bericht: "Vitamin D bei COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 04.01.2021

GESCHZ 10-2020-115996

Vitamin D bei COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: Z114 BMG vom 18.12.20

Berichterstatter/

Mit Erlass vom 18. Dezember 2020 bitten Sie um Einschätzung, ob und inwiefern die im August 2020 publizierten Studienergebnisse von M. Castillo die Einschätzung des BfArM vom 26. Juni 2020 zur Wirkung von Vitamin D bei COVID-19 ändern. Hierzu berichten wir wie folgt.

In der prospektiven, monozentrischen, randomisierten Pilotstudie von Castillo wurden Patienten mit klinisch und radiologisch diagnostizierter COVID-19-Pneumonie entweder mit Calcifediol (n=50; 0,532 mg an Tag 1, anschließend 0,266 mg an Tag 3 und 7, anschließend wöchentlich) oder ohne Calcifediol (n=26) behandelt. Alle Patienten erhielten darüber hinaus als Standardtherapie Hydroxychloroquin und Azithromycin. Ein primärer Endpunkt ist nicht definiert, untersucht wurde die Rate an Einweisung auf die Intensivstation und Tod. Die Autoren berichten, dass signifikant mehr unbehandelte Patienten (13 Patienten; 50 %) gegenüber mit Calcifediol behandelten Patienten (1 Patient; 2 %), auf die Intensivstation aufgenommen werden mussten. Von den mit Calcifediol behandelten Patienten verstarb keiner (0 %), wohingegen von den nicht mit Calcifediol behandelten Patienten zwei verstarben.

Die Studie hat einige methodische Schwächen, welche die Aussagekraft der Studie stark einschränken. So wurde der Vitamin-D Status der eingeschlossenen Patienten nicht erhoben, obwohl dies einen maßgeblichen Parameter zur Untersuchung des Einflusses von Vitamin D Supplementation auf den Schweregrad einer COVID-19-Erkrankung darstellt. Weiterhin ist das Studiendesign schlecht beschrieben.

Die Autoren bezeichnen die Studie als eine offene, doppelt maskierte Studie, welches hinsichtlich der Verblindung im direkten Widerspruch zueinandersteht. Die Studie wird jedoch auch in der Publikation als *nicht verblindet* beschrieben. Eine mangelnde Verblindung und die fehlende Placebo-Kontrolle erhöhen das Risiko für Verfälschungen der Studienergebnisse. Weiterhin ist die von den Autoren als „Best standard of care“ angegebene Behandlung mit Hydroxychloroquin und Azithromycin als experimentelle Therapie anzusehen und nach heutigen Standard nicht mehr empfohlen. Wichtige Details zu weiteren Behandlung (z. B. Dexamethason oder Remdesivir) und wichtigen Krankheitscharakteristika der Patienten wie der Schwere der Pneumonie bei Einschluss in die Studie sind nicht angegeben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung über die Behandlung mit Calcifediol mit der Prognose des Patienten verknüpft war. Darüber besteht ein Ungleichgewicht hinsichtlich der Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung in den Studienarmen. In der Gruppe der unbehandelten Patienten waren Risikofaktoren deutlich häufiger. So hatten mehr Patienten in der Kontrollgruppe Diabetes mellitus ($p = 0.08$) und signifikant mehr Patienten Bluthochdruck ($p = 0.02$). Gleichzeitig waren die Kriterien für die Entscheidung eine Einweisung auf die Intensivstation ebenfalls von entsprechenden Risikofaktoren/Komorbiditäten abhängig. Die Calcifediol-Dosis lag über der von in Deutschland verfügbaren Calcifediol-Präparaten. Weiterhin erscheint die Rate von 50 % der nicht mit Calcifediol behandelten Patienten, die auf die Intensivstation verlegt werden mussten, sehr hoch, so dass hier möglicherweise ein Artefakt (nicht reproduzierbares Ergebnis) gemessen wurde. Andere Publikationen aus dem spanischen Raum berichten von Raten zwischen 6 – 15,5 % für die Einweisung auf die Intensivstation.

Neben den genannten methodischen Schwächen und Mängeln ist die Studie letztlich mit insgesamt 76 Patienten auch zu klein, um auf dieser Basis verlässliche Aussagen zu treffen. Auch die Autoren selbst fordern größere Studien, um die Ergebnisse zu bestätigen. Eine entsprechende zweiarmige Studie mit geplanten 1.008 Studienteilnehmenden ist in der Zwischenzeit in Spanien initiiert worden (EudraCT Nr. [2020-001717-20](#): „Prevention and treatment with Calcifediol of Coronavirus COVID-19-induced acute respiratory syndrome (SARS)“). Ergebnisse dazu liegen derzeit nicht vor.

In der Gesamtschau kann daher aus Sicht des BfArM zum jetzigen Zeitpunkt keine Empfehlung aus der Studie abgeleitet werden. Es ist weiterhin unklar, ob ein Vitamin-D-Mangel zu einer Prädisposition für COVID-19 führt oder ob eine Vitamin-D-Supplementierung einen Vorteil bei der Prävention oder Behandlung von COVID-19 bringt.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 04.01.2021

GESCHZ 10-2020-115996

Vitamin D bei COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: Z114 BMG vom 18.12.20

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Mit Erlass vom 18. Dezember 2020 bitten Sie um Einschätzung, ob und inwiefern die im August 2020 publizierten Studienergebnisse von M. Castillo die Einschätzung des BfArM vom 26. Juni 2020 zur Wirkung von Vitamin D bei COVID-19 ändern. Hierzu berichten wir wie folgt.

In der prospektiven, monozentrischen, randomisierten Pilotstudie von Castillo wurden Patienten mit klinisch und radiologisch diagnostizierter COVID-19-Pneumonie entweder mit Calcifediol (n=50; 0,532 mg an Tag 1, anschließend 0,266 mg an Tag 3 und 7, anschließend wöchentlich) oder ohne Calcifediol (n=26) behandelt. Alle Patienten erhielten darüber hinaus als Standardtherapie Hydroxychloroquin und Azithromycin. Ein primärer Endpunkt ist nicht definiert, untersucht wurde die Rate an Einweisung auf die Intensivstation und Tod. Die Autoren berichten, dass signifikant mehr unbehandelte Patienten (13 Patienten; 50 %) gegenüber mit Calcifediol behandelten Patienten (1 Patient; 2 %), auf die Intensivstation aufgenommen werden mussten. Von den mit Calcifediol behandelten Patienten verstarb keiner (0 %), wohingegen von den nicht mit Calcifediol behandelten Patienten zwei verstarben.

Die Studie hat einige methodische Schwächen, welche die Aussagekraft der Studie stark einschränken. So wurde der Vitamin-D Status der eingeschlossenen Patienten nicht erhoben, obwohl dies einen maßgeblichen Parameter zur Untersuchung des Einflusses von Vitamin D Supplementation auf den Schweregrad einer COVID-19-Erkrankung darstellt. Weiterhin ist das Studiendesign schlecht beschrieben.

Die Autoren bezeichnen die Studie als eine offene, doppelt maskierte Studie, welches hinsichtlich der Verblindung im direkten Widerspruch zueinandersteht. Die Studie wird jedoch auch in der Publikation als *nicht verblindet* beschrieben. Eine mangelnde Verblindung und die fehlende Placebo-Kontrolle erhöhen das Risiko für Verfälschungen der Studienergebnisse. Weiterhin ist die von den Autoren als „Best standard of care“ angegebene Behandlung mit Hydroxychloroquin und Azithromycin als experimentelle Therapie anzusehen und nach heutigen Standard nicht mehr empfohlen. Wichtige Details zu weiteren Behandlung (z. B. Dexamethason oder Remdesivir) und wichtigen Krankheitscharakteristika der Patienten wie der Schwere der Pneumonie bei Einschluss in die Studie sind nicht angegeben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung über die Behandlung mit Calcifediol mit der Prognose des Patienten verknüpft war. Darüber besteht ein Ungleichgewicht hinsichtlich der Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung in den Studienarmen. In der Gruppe der unbehandelten Patienten waren Risikofaktoren deutlich häufiger. So hatten mehr Patienten in der Kontrollgruppe Diabetes mellitus ($p = 0.08$) und signifikant mehr Patienten Bluthochdruck ($p = 0.02$). Gleichzeitig waren die Kriterien für die Entscheidung eine Einweisung auf die Intensivstation ebenfalls von entsprechenden Risikofaktoren/Komorbiditäten abhängig. Die Calcifediol-Dosis lag über der von in Deutschland verfügbaren Calcifediol-Präparaten. Weiterhin erscheint die Rate von 50 % der nicht mit Calcifediol behandelten Patienten, die auf die Intensivstation verlegt werden mussten, sehr hoch, so dass hier möglicherweise ein Artefakt (nicht reproduzierbares Ergebnis) gemessen wurde. Andere Publikationen aus dem spanischen Raum berichten von Raten zwischen 6 – 15,5 % für die Einweisung auf die Intensivstation.

Neben den genannten methodischen Schwächen und Mängeln ist die Studie letztlich mit insgesamt 76 Patienten auch zu klein, um auf dieser Basis verlässliche Aussagen zu treffen. Auch die Autoren selbst fordern größere Studien, um die Ergebnisse zu bestätigen. Eine entsprechende zweiarmige Studie mit geplanten 1.008 Studienteilnehmenden ist in der Zwischenzeit in Spanien initiiert worden (EudraCT Nr. [2020-001717-20](#): „Prevention and treatment with Calcifediol of Coronavirus COVID-19-induced acute respiratory syndrome (SARS)“). Ergebnisse dazu liegen derzeit nicht vor.

In der Gesamtschau kann daher aus Sicht des BfArM zum jetzigen Zeitpunkt keine Empfehlung aus der Studie abgeleitet werden. Es ist weiterhin unklar, ob ein Vitamin-D-Mangel zu einer Prädisposition für COVID-19 führt oder ob eine Vitamin-D-Supplementierung einen Vorteil bei der Prävention oder Behandlung von COVID-19 bringt.

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <1@bmg.bund.de>
<11@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
<32@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>; [REDACTED]
CC: [REDACTED]
Gesendet am: 08.07.2022 16:01:47
Betreff: Bericht: "Wechselwirkungen Paxlovid - Handreichung für
Heim- und Hausärzte"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 08.07.2022

GESCHZ 3.01-2022-34806

Wechselwirkungen Paxlovid - Handreichung für Heim- und Hausärzte

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 1 BMG vom 02.07.22

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]

Die Frage der Komedikation und Wechselwirkungen ist eine sehr komplexe Thematik, insbesondere bei Patienten > 60 Jahren mit Risikofaktoren und dadurch bedingte mehrere Komedikationen. Die Fachgruppe COVRIIN am RKI hatte diese Thematik ebenfalls ausführlich diskutiert und sich dagegen entschieden, weiterführende Hinweise zur Dosisanpassung oder alternativen Arzneimitteln in ihren Hinweisen zum Wechselwirkungsprofil von Paxlovid® aufzunehmen.

Es hängt von der individuellen Situation der Patienten ab, z. B. warum und mit welcher Risikokonstellation welche(s) andere(n) Arzneimittel eingenommen werden. Es ist nicht möglich, allgemeine Empfehlungen zu geben, in welchen Fällen Arzneimittel gegebenenfalls abgesetzt werden können oder therapeutische Alternativen vorzuschlagen, da diese patientenindividuell festzulegen sind. Diese vielen individuellen Szenarien in einer Tabelle zu erfassen, ist leider nicht möglich.

Unter der Berücksichtigung der o. g. Punkte wurden die hiermit übersandten Tabellen-Entwürfe basierend auf folgenden Dokumenten erstellt:

- **COVRIIN Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir)**
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Arzneimittelwechselwirkungen_Paxlovid.html (Stand 10.02.22)
- **Fachinformation Paxlovid® (Stand 21.04.22)**
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid#product-information-section>
- **Liverpool Online-Tool "COVID-19 drug interaction checker"** <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

Diese Tabellen stellen lediglich eine vereinfachte Darstellung der gleichen Informationen dar und enthalten Verlinkungen auf die jeweiligen Quellen. Es finden sich zwei Versionen der Tabelle:

- 1) alphabetisch nach Wirkstoff sortiert und
- 2) alphabetisch nach Therapiegebiet sortiert, gefolgt von alphabetisch nach Wirkstoff innerhalb des Therapiegebiets.

Basierend auf den Empfehlungen, die in Abschnitt 4.5 der Paxlovid®-Fachinformation ausgewiesen sind, wurden zusätzlich Hinweise auf mögliche Dosisanpassungen des Interaktionspartners mit aufgenommen. Dazu sollte stets die aktuelle Fachinformation des relevanten Produktes zu Rate gezogen werden, um die Aktualität der Informationen zu gewährleisten.

Eine einfachere Anleitung, welches Arzneimittel pausiert oder durch welches Arzneimittel ersetzt werden kann, ist (aus den o. g. Gründen) nicht enthalten. Darüber hinaus möchten wir darauf hinweisen, dass das Interaktionsprofil von Paxlovid aktuell auf europäischer Ebene diskutiert wird und Änderungen in Abschnitt 4.5 der Fachinformation in Kürze zu erwarten sind. Der Ausgang dieses Verfahrens sollte abgewartet werden, bevor die beiden mitgesandten Tabellen veröffentlicht werden.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 08.07.2022

GESCHZ 3.01-2022-34806

Wechselwirkungen Paxlovid - Handreichung für Heim- und Hausärzte

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 1 BMG vom 02.07.22

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Die Frage der Komedikation und Wechselwirkungen ist eine sehr komplexe Thematik, insbesondere bei Patienten > 60 Jahren mit Risikofaktoren und dadurch bedingte mehrere Komedikationen. Die Fachgruppe COVRIIN am RKI hatte diese Thematik ebenfalls ausführlich diskutiert und sich dagegen entschieden, weiterführende Hinweise zur Dosisanpassung oder alternativen Arzneimitteln in ihren Hinweisen zum Wechselwirkungsprofil von Paxlovid® aufzunehmen.

Es hängt von der individuellen Situation der Patienten ab, z. B. warum und mit welcher Risikokonstellation welche(s) andere(n) Arzneimittel eingenommen werden. Es ist nicht möglich, allgemeine Empfehlungen zu geben, in welchen Fällen Arzneimittel gegebenenfalls abgesetzt werden können oder therapeutische Alternativen vorzuschlagen, da diese patientenindividuell festzulegen sind. Diese vielen individuellen Szenarien in einer Tabelle zu erfassen, ist leider nicht möglich.

Unter der Berücksichtigung der o. g. Punkte wurden die hiermit übersandten Tabellen-Entwürfe basierend auf folgenden Dokumenten erstellt:

- **COVRIIN Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir)**
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Arzneimittelwechselwirkungen_Paxlovid.html (Stand 10.02.22)
- **Fachinformation Paxlovid® (Stand 21.04.22)**
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid#product-information-section>
- **Liverpool Online-Tool "COVID-19 drug interaction checker"** <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

Diese Tabellen stellen lediglich eine vereinfachte Darstellung der gleichen Informationen dar und enthalten Verlinkungen auf die jeweiligen Quellen. Es finden sich zwei Versionen der Tabelle:

- 1) alphabetisch nach Wirkstoff sortiert und
- 2) alphabetisch nach Therapiegebiet sortiert, gefolgt von alphabetisch nach Wirkstoff innerhalb des Therapiegebiets.

Basierend auf den Empfehlungen, die in Abschnitt 4.5 der Paxlovid®-Fachinformation ausgewiesen sind, wurden zusätzlich Hinweise auf mögliche Dosisanpassungen des Interaktionspartners mit aufgenommen. Dazu sollte stets die aktuelle Fachinformation des relevanten Produktes zu Rate gezogen werden, um die Aktualität der Informationen zu gewährleisten.

Eine einfachere Anleitung, welches Arzneimittel pausiert oder durch welches Arzneimittel ersetzt werden kann, ist (aus den o. g. Gründen) nicht enthalten. Darüber hinaus möchten wir darauf hinweisen, dass das Interaktionsprofil von Paxlovid aktuell auf europäischer Ebene diskutiert wird und Änderungen in Abschnitt 4.5 der Fachinformation in Kürze zu erwarten sind. Der Ausgang dieses Verfahrens sollte abgewartet werden, bevor die beiden mitgesandten Tabellen veröffentlicht werden.

Prof. Dr. Karl Broich

Handreichung zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Paxlovid

Die in der Tabelle aufgeführten Wirkstoffe stellen eine Orientierungshilfe Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/Ritonavir möglich sind. Für weitere Informationen zu Paxlovid² hinzugezogen werden. Zusätzlich hat der Zulassungsinhaber für Paxlovid zu einzelnen Wechselwirkungen gezielt abgerufen werden können³. Ein Informationsblatt angeboten⁴. Eine ähnliche Liste wird durch das US-amerikanische National

Das BfArM gibt keine individuellen Therapieempfehlungen. Die individuellen Empfehlungen ziehen / Rücksprache mit dem mitbehandelnden Facharzt (z.B. bei antineoplastischen) oder erfahrenem HIV-Spezialisten zu halten.

Das Arzneimittel Paxlovid enthält die beiden Einzelwirkstoffe Nirmatrelvir und Ritonavir in Kombination eingesetzt werden. Ritonavir verlangsamt den Abbau von Nirmatrelvir und sichert dadurch ausreichend hohe Wirkspiegel. Dieser Mechanismus kann mit anderen Arzneimitteln, die z.B. durch das Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A4 abgebaut werden, zu **Plasmaspiegel zahlreicher Arzneimittel verändert werden, was zu signifikanten Wechselwirkungen führen kann**. Diese Wechselwirkungen treten ab dem Beginn der Therapie ein und ist bis zu 3-5 Tagen nach dem Ende der Therapie zu erwarten.

Ein Einsatz zusammen mit oder unmittelbar nach starken CYP3A4-Induktoren ist zu vermeiden.

Aus diesen Gründen ist es essentiell, vor dem Einsatz von Paxlovid mögliche Wechselwirkungen mit Ritonavir ausführlich zu prüfen, z.B. anhand der folgenden Liste.

Wirkstoff	Gruppe
Abemaciclib	Chemotherapeutika und antineoplastische Medikamente
Afatinib	Chemotherapeutika und antineoplastische Medikamente
Alfuzosin*	Alpha-Blocker
Alprazolam	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika
Amiodaron*	Antiarrhythmika
Amitriptylin	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika
Amlodipin	Antihypertensiva
Amphetamin (-derivate)	Drogen
Apalutamid	Chemotherapeutika und antineoplastische Medikamente
Apixaban	Antikoagulantien
Astemizol*	Antihistaminika
Atazanavir	Virostatika
Atorvastatin	Statine und andere Lipidsenker
Atovaquon	Antiparasitika
Avanafil*	PAH-Medikamente

Bedaquilin	Antibiotika / Tuberkulosemedikamente
Bepridil*	Antiarrhythmika
Bosentan	PAH-Medikamente
Budesonid	Inhalative Kortikosteroide
Buprenorphin	Analgetika
Bupropion	Tabakentwöhnung
Buspiron	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika
Carbamazepin*	Antiepileptika, Sedativa
Ceritinib	Chemotherapeutika und antineoplastische Medikamente
Chinidin*	Antiarrhythmika
Cisaprid*	GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel
Clarithromycin	Antibiotika / Tuberkulosemedikamente
Clopidogrel	Thrombozytenaggregationshemmer
Clorazepat*	Antiepileptika, Sedativa
Clozapin*	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika
Codein	Analgetika
Colchicin*	Antirheumatika
Cyclosporin	Immunsuppressiva
Dabigatran	Antikoagulantien
Darunavir	Virostatika
Dasatinib	Chemotherapeutika und antineoplastische Medikamente
Delamanid	Antibiotika / Tuberkulosemedikamente
Desipramin	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika
Dexamethason	Systemische Kortikosteroide
Diazepam*	Antiepileptika, Sedativa
Digoxin	Antiarrhythmika, Herzinsuffizienz-Medikamente
Dihydroergotamin*	Ergotaminderivate
Diltiazem	Antiarrhythmika
Disopyramid	Antiarrhythmika
Divalproex	Antiepileptika, Sedativa
Dronedaron*	Antiarrhythmika
Efavirenz	Virostatika
Encainid*	Antiarrhythmika
Encorafenib	Chemotherapeutika und antineoplastische Medikamente
Endoxaban	Antikoagulantien
Eplerenon	Herzinsuffizienz-Medikamente
Ergometrin*	Ergotaminderivate
Ergotamin*	Ergotaminderivate, Migräne
Erythromycin	Antibiotika / Tuberkulosemedikamente
Estazolam*	Antiepileptika, Sedativa
Ethinyl Estradiol (reduzierte Effekt)	Kontrazeptiva
Everolimus	Immunsuppressiva
Fentanyl	Analgetika
Fexofenadin	Antihistaminika
Flecainid*	Antiarrhythmika
Fluoxetin	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika
Flurazepam*	Antiepileptika, Sedativa
Fluticason (-propionat)	Inhalative Kortikosteroide
Fosamprenavir	Virostatika

Fostamatinib	Chemotherapeutika und antineoplastische Medikamente
Fusidinsäure*	Antibiotika / Tuberkulosemedikamente
Glecaprevir/Pibrentasvir	Virostatika
Haloperidol	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika
Hydrocodon	Analgetika
Ibrutinib	Chemotherapeutika und antineoplastische Medikamente
Imipramin	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika
Itraconazol	Antimykotika
Ivabradin	Herzinsuffizienz-Medikamente
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Pflanzliche Arzneimittel
Ketamin	Drogen
Ketoconazol	Antimykotika
Lamotrigin	Antiepileptika, Sedativa
Levothyroxin	Schilddrüsenhormone
Lomitapid*	Statine und andere Lipidsenker
Loratadin	Antihistaminika
Lovastatin*	Statine und andere Lipidsenker
Lumateperon	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika
Lurasidon*	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika
Maraviroc	Virostatika
Methadon	Analgetika
Methylergometrin*	Ergotaminderivate
Mexiletin	Antiarrhythmika
Midazolam (oral angewendet)*	Antiepileptika, Sedativa
Midazolam (parenteral)	Antiepileptika, Sedativa
Morphin	Analgetika
Neratinib*	Chemotherapeutika und antineoplastische Medikamente
Nifedipin	Antihypertensiva
Nilotinib	Chemotherapeutika und antineoplastische Medikamente
Norbuprenorphin	Analgetika
Norpethidin (-metabolit)	Analgetika
Nortriptylin	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika
Paroxetin	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika
Pethidin*	Analgetika
Phenobarbital*	Antiepileptika, Sedativa
Phenprocoumon	Antikoagulantien
Phenytoin*	Antiepileptika, Sedativa
Pimozid*	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika
Piroxicam*	Antirheumatika, Analgetika
Prasugrel	Thrombozytenaggregationshemmer
Prednisolon	Systemische Kortikosteroide
Propafenon*	Antiarrhythmika
Propoxyphen*	Analgetika
Quetiapin*	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika
Raltegravir	Virostatika
Ranolazin*	Herzinsuffizienz-Medikamente
Rifabutin	Antibiotika / Tuberkulosemedikamente
Rifampicin*	Antibiotika / Tuberkulosemedikamente
Riociguat	PAH-Medikamente

Risperidon	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika
Rivaroxaban	Antikoagulantien
Rosuvastatin	Statine und andere Lipidsenker
Salmeterol	Bronchodilatoren
Sertralin	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika
Sildenafil*	PAH-Medikamente, Erektile Dysfunktion
Silodosin	Alpha-Blocker
Simvastatin*	Statine und andere Lipidsenker
Tacrolimus	Immunsuppressiva
Tadalafil	PAH-Medikamente, Erektile Dysfunktion
Tamsulosin	Alpha-Blocker
Terfenadin*	Antihistaminika
Theophyllin	Asthma bronchiale-Therapie
Thioridazin	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika
Ticagrelor	Thrombozytenaggregationshemmer
Tramadol	Analgetika
Triamcinolon	Inhalative Kortikosteroide
Triazolam (oral angewendet)*	Antiepileptika, Sedativa
Trimethoprim / Sulfamethoxazol	Antibiotika / Tuberkulosemedikamente
Vardenafil*	PAH-Medikamente, Erektile Dysfunktion
Venetoclax*	Chemotherapeutika und antineoplastische Medikamente
Vinblastin	Chemotherapeutika und antineoplastische Medikamente
Vincristin	Chemotherapeutika und antineoplastische Medikamente
Vorapaxar	Thrombozytenaggregationshemmer
Voriconazol	Antimykotika
Warfarin	Antikoagulantien
Zidovudin	Virostatika
Zolpidem	Schlafmittel

* laut Fachinformation von Paxlovid² kontraindiziert (Stand: 21.04.2022)

Abkürzungen

ggf.: gegebenenfalls

X: trifft zu

Quellen

¹COVRIIN, https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavir

²Fachinformation Paxlovid, Stand 21.04.22, <https://www.ema.europa.eu/e>

³<https://www.paxlovideducation.de/wechselwirkungs-check>

⁴<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

⁵<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-thera>

Weitere Informationen

<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/covid-19>

dar. Es handelt sich um Beispiele und nicht um
 formationen sollten die Hinweise zu Wechselwir-
 Pfizer ein Online-Tool zu den Arzneimittelwechse-
 ähnliches Tool in englischer Sprache wird auch i-
 onal Institute of Health (NIH) zur Verfügung gestel-

lle Situation der Patient*innen ist zu berücksichti-
 eoplastischer oder immunsuppressiver Therapie.

und Ritonavir als Tabletten zusammen in einer
 h die **hochpotente Inhibition von Cytochrom** I
 Wirkmechanismus von Ritonavir, bereits bekannt
 3A4 metabolisiert werden oder seine Aktivität be-
gnifikanten Arzneimitteltoxizitäten oder relev-
 er Einnahme von Paxlovid relevant^{1,2}.

toren kann wiederum zu einem Wirksamkeitsver-

sowohl die aktuelle Komedikation als auch D
der oben genannten Quellen und/oder Online-T

Beispiele für Wirkstoffe, bei denen von einer gleichzeitigen Behandlung mit Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir) abzuraten ist ¹ (darunter auch die laut Fachinformation ² kontraindizierten Wirkstoffe)
Falls eine Dauertherapie medizinisch indiziert ist und beibehalten werden muss, sollte eine alternative COVID-19-Therapie gewählt werden.
X
X
X
X
X
X
X

X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X

X
X
X
X
X
X
X, ggf. Pravastatin oder Fluvastatin als Alternative prüfen
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X

X
X, zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie
X, ggf. Pravastatin oder Fluvastatin als Alternative prüfen
X
X
X
X
X
X (während der Dosisescalation von Venetoclax)
X

us/COVRIIN_Dok/Arzneimittelwechselwirkungen
en/medicines/human/EPAR/paxlovid#product-inf

py/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/paxlo

-arzneimittel.html

eine vollständige Liste aller Arzneimittel, die kontraindiziert oder bei den
 kungen mit Paxlovid der Fachgruppe COVRIIN am RKI¹ und die Fachinformation von
 elwirkungen von Paxlovid entwickelt, mit welchem die Informationen der Fachinformation
 mit dem „COVID-19 Interactions Checker“ der Liverpool Drug Interaction Group
 ellt⁵.

gen und es wird dringend angeraten einen infektiologisch erfahrenen Facharzt zu Rate zu
), einem klinischen Pharmakologen oder einem in der Anwendung von Ritonavir

Blisterpackung. Der Inhibitor der SARS-CoV2 Replikation Nirmatrelvir muss in
P450, insbesondere CYP3A4, und von P-Glykoprotein, den Metabolismus von
 : aus der HIV-Therapie, verlangt besondere Aufmerksamkeit bei gleichzeitigem Einsatz
 einflussen (sog. CYP3A4-Induktoren). **Durch den gleichzeitigen Einsatz können die
 anter Wirksamkeitsminderung führen kann.** Die Inhibition von CYP3A4 setzt direkt ab

rlust von Paxlovid führen.^{1,2}

rogen- und Genussmittelkonsum genau zu erfragen und auf mögliche
 ools¹. Die zugehörigen Links sind unterhalb der Tabelle aufgeführt.

Beispiele für Wirkstoffe, die nur unter besonderer Vorsicht gleichzeitig eingesetzt werden können
Wenn möglich, Dauerbehandlung pausieren, alternativ: Dosisanpassung und Medikamentenspiegelbestimmung; wenn kein adäquates Monitoring möglich, alternative COVID-19 Behandlung in Erwägung ziehen ¹ ; sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen ²
X, ggf. Abemaciclib-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X
X
X
X
X, ggf. Atorvastatin-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X

X
X, ggf. Budesonid-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X
X
X, ggf. Ceritinib-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X, bei Nierenschwäche ggf. Clarithromycin-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X
X
X
X
X, ggf. Desipramin-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X, ggf. Fluticason (-propionat)-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X

X, ggf. Fostamatinib-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X
X, ggf. Ibrutinib-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X
X, ggf. Ketoconazol-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X
X
X
X, ggf. Dosisanpassung von Methadon (siehe Fachinformation)
X, ggf. Midazolam-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X
X
X
X
X
X (nur unter INR-Kontrolle)
X
X
X
X

X
X, ggf. Rosuvastatin-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X
X, zur Behandlung der erektilen Dysfunktion ggf. Sildenafil-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X
X, zur Behandlung der erektilen Dysfunktion ggf. Tadalafil-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X, ggf. Theophyllin-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X
X, ggf. Triamcinolon-Dosis anpassen
X
X, bei Patienten, die die Dosisescalation von Venetoclax abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-Dosis angepasst werden (siehe Fachinformation)
X
X
X
X, Überwachung der Antikoagulationsparameter empfohlen
X
X

1_Paxlovid.html, Stand 10.02.22
information-section

ovid-drug-drug-interactions/

Handreichung zu Wechselwirkungen mit Paxlovid

Die in der Tabelle aufgeführten Wirkstoffe stellen eine Orientierungshilfe für Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/Ritonavir möglich sind. Für weitere Informationen zu Paxlovid² hinzugezogen werden. Zusätzlich hat der Zulassungsinhaber Fachinformation zu einzelnen Wechselwirkungen gezielt abgerufen von der Drug Interaction Group angeboten⁴. Eine ähnliche Liste wird durch das US-

Das BfArM gibt keine individuellen Therapieempfehlungen. Die individuelle Dosis sollte mit dem mitbehandelnden Facharzt (z. B. Ritonavir erfahrenem HIV-Spezialisten) zu halten.

Das Arzneimittel Paxlovid enthält die beiden Einzelwirkstoffe Nirmatrelvir und Ritonavir. Ritonavir verlangsamt den Abbau von Nirmatrelvir und sichert dadurch ausreichend hohe Wirkspiegel. Dieser Effekt kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen anderer Arzneimittel führen, die z.B. durch das Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A4 abgebaut werden. Dies kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen, was zu Nebenwirkungen führen kann. Der Einsatz anderer Arzneimittel, die z.B. durch das Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A4 abgebaut werden, sollte mit Vorsicht erfolgen und ist bis zu 3 Wochen nach dem Beginn der Therapie mit Paxlovid zu vermeiden.

Ein Einsatz zusammen mit oder unmittelbar nach starken CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden.

Aus diesen Gründen ist es essentiell, vor dem Einsatz von Paxlovid die möglichen Wechselwirkungen mit Ritonavir ausführlich zu prüfen, z.B. anhand der folgenden Liste.

Gruppe	Wirkstoff
Alpha-Blocker	Alfuzosin*
	Silodosin
	Tamsulosin
Analgetika (siehe auch Antirheumatika)	Buprenorphin
	Codein
	Fentanyl
	Hydrocodon
	Methadon
	Morphin
	Norbuprenorphin
	Norpethidin (-metabolit)
	Pethidin*
	Propoxyphen*
	Tramadol
	Amiodaron*
	Bepridil*
	Chinidin*

Antiarrhythmika und Herzinsuffizienz-Medikamente	Digoxin
	Diltiazem
	Disopyramid
	Dronedaron*
	Encainid*
	Eplerenon
	Flecainid*
	Ivabradin
	Mexiletin
	Propafenon*
	Ranolazin*
Antibiotika / Tuberkulosemedikamente	Bedaquilin
	Clarithromycin
	Delamanid
	Erythromycin
	Fusidinsäure*
	Rifabutin
	Rifampicin*
Antiepileptika, Sedativa	Trimethoprim / Sulfamethoxazol
	Carbamazepin*
	Clorazepat*
	Diazepam*
	Divalproex
	Estazolam*
	Flurazepam*
	Lamotrigin
	Midazolam (oral angewendet)*
	Midazolam (parenteral)
	Phenobarbital*
	Phenytoin*
	Triazolam (oral angewendet)*
Antihistaminika	Astemizol*
	Fexofenadin
	Loratadin
	Terfenadin*
Antihypertensiva	Amlodipin
	Nifedipin
Antikoagulantien	Apixaban
	Dabigatran
	Endoxaban
	Phenprocoumon
	Rivaroxaban
	Warfarin
Antimykotika	Itraconazol
	Ketoconazol
	Voriconazol
Antiparasitika	Atovaquon
	Alprazolam
	Amitriptylin
	Buspiron

Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika	Clozapin*
	Desipramin
	Fluoxetin
	Haloperidol
	Imipramin
	Lumateperon
	Lurasidon*
	Nortriptylin
	Paroxetin
	Pimozid*
	Quetiapin*
	Risperidon
	Sertralin
	Thioridazin
Antirheumatika, Analgetika	Colchicin*
	Piroxicam*
Asthma bronchiale-Therapie	Theophyllin
Bronchodilatoren	Salmeterol
Chemotherapeutika und antineoplastische Medikamente	Abemaciclib
	Afatinib
	Apalutamid
	Ceritinib
	Dasatinib
	Encorafenib
	Fostatinib
	Ibrutinib
	Neratinib*
	Nilotinib
	Venetoclax*
	Vinblastin
Drogen	Vincristin
	Amphetamin (-derivate)
Ergotaminderivate, Migräne	Ketamin
	Dihydroergotamin*
	Ergometrin*
	Methylergometrin*
GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel	Ergotamin*
	Cisaprid*
Immunsuppressiva	Cyclosporin
	Everolimus
	Tacrolimus
Inhalative Kortikosteroide	Budesonid
	Fluticason (-propionat)
	Triamcinolon
Kontrazeptiva	Ethinyl Estradiol (reduzierte Effekte)
PAH-Medikamente, Erektile Dysfunktion	Avanafil*
	Bosentan
	Riociguat
	Sildenafil*
	Tadalafil

	Vardenafil*
Pflanzliche Arzneimittel	Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)
Schilddrüsenhormone	Levothyroxin
Schlafmittel	Zolpidem
Statine und andere Lipidsenker	Atorvastatin
	Lomitapid*
	Lovastatin*
	Rosuvastatin
	Simvastatin*
Systemische Kortikosteroide	Dexamethason
	Prednisolon
Tabakentwöhnung	Bupropion
Thrombozytenaggregationshemmer	Clopidogrel
	Prasugrel
	Ticagrelor
	Vorapaxar
Virostatika	Atazanavir
	Darunavir
	Efavirenz
	Fosamprenavir
	Glecaprevir/Pibrentasvir
	Maraviroc
	Raltegravir
	Zidovudin

* laut Fachinformation von Paxlovid² kontraindiziert (Stand: 21.04.2022)

Abkürzungen

ggf.: gegebenenfalls

X: trifft zu

Quellen

¹COVRIIN, https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus.html

²Fachinformation Paxlovid, Stand 21.04.22, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_de.pdf

³<https://www.paxlovideducation.de/wechselwirkungs-check>

⁴<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

⁵<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapies/>

Weitere Informationen

<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/covid-19/Arzneimittelinformationen/covid-19.html>

ilfe dar. Es handelt sich um Beispiele und nicht um
 e Informationen sollten die Hinweise zu Wechsel-
 der Pfizer ein Online-Tool zu den Arzneimittelwe-
 werden können³. Ein ähnliches Tool in englischer
 -amerikanischen National Institute of Health (NIH)
 duelle Situation der Patient*innen ist zu berücksi-
 B. bei antineoplastischer oder immunsuppressiv

elvir und Ritonavir als Tabletten zusammen in ein
 durch die **hochpotente Inhibition von Cytochr**
 er Wirkmechanismus von Ritonavir, bereits beka-
 enzym CYP3A4 metabolisiert werden oder seine
den, was zu signifikanten Arzneimitteltoxizität
 5 Tagen nach dem Ende der Einnahme von Pax-
 dukturen kann wiederum zu einem Wirksamkeit-
vid sowohl die aktuelle Komedikation als auc
nd der oben genannten Quellen und/oder Onlin

Beispiele für Wirkstoffe, bei denen von einer gleichzeitigen Behandlung mit Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir) abzuraten ist ¹ (darunter auch die laut Fachinformation ² kontraindizierten Wirkstoffe)
Falls eine Dauertherapie medizinisch indiziert ist und beibehalten werden muss, sollte eine alternative COVID-19-Therapie gewählt werden.
X
X
X
X
X
X
X

X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X
vität der Kontrazeptiva)
X
X
Hypertonie
X

X
X
X
X, ggf. Pravastatin oder Fluvastatin als Alternative prüfen
X, ggf. Pravastatin oder Fluvastatin als Alternative prüfen
X
X
X
X
X

2)

avirus/COVRIIN_Dok/Arzneimittelwechselwirkun
eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid#produc

ierapy/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/p

l-19-arzneimittel.html

um eine vollständige Liste aller Arzneimittel, die kontraindiziert oder bei denen Nebenwirkungen mit Paxlovid der Fachgruppe COVRIIN am RKI¹ und die Fachinformation von Nebenwirkungen von Paxlovid entwickelt, mit welchem die Informationen der Fachinformation in deutscher Sprache wird auch mit dem „COVID-19 Interactions Checker“ der Liverpool Drug Interactions Group zur Verfügung gestellt⁵.

berücksichtigen und es wird dringend angeraten einen infektiologisch erfahrenen Facharzt zu konsultieren (z.B. für die Therapie), einem klinischen Pharmakologen oder einem in der Anwendung von Paxlovid erfahrenen Arzt.

in der Blisterpackung. Der Inhibitor der SARS-CoV2 Replikation Nirmatrelvir muss in Kombination mit Ritonavir eingenommen werden. **Wegen der Inhibition von CYP3A4, insbesondere CYP3A4, und von P-Glykoprotein, den Metabolismus von Arzneimitteln, die aus der HIV-Therapie, verlangt besondere Aufmerksamkeit bei gleichzeitigem Einsatz von Paxlovid (sog. CYP3A4-Induktoren). Durch den gleichzeitigen Einsatz von Paxlovid mit anderen Arzneimitteln, die CYP3A4-Induktoren sind, kann eine Verringerung der Wirksamkeit von Paxlovid relevant^{1,2}.**

Verlust von Paxlovid führen^{1,2}.

Bei der Einnahme von Paxlovid ist der Drogen- und Genussmittelkonsum genau zu erfragen und auf mögliche Wechselwirkungen zu achten. Die zugehörigen Links sind unterhalb der Tabelle aufgeführt.

Beispiele für Wirkstoffe, die nur unter besonderer Vorsicht gleichzeitig eingesetzt werden können	
Wenn möglich, Dauerbehandlung pausieren, alternativ: Dosisanpassung und Medikamentenspiegelbestimmung; wenn kein adäquates Monitoring möglich, alternative COVID-19 Behandlung in Erwägung ziehen ¹ ; sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen ²	
	X
	X
	X
	X
	X
	X
X, ggf. Dosisanpassung von Methadon (siehe Fachinformation)	
	X
	X
	X

X
X
X
X, bei Nierenschwäche ggf. Clarithromycin-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X
X
X
X
X
X, ggf. Midazolam-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X
X
X
X (nur unter INR-Kontrolle)
X, Überwachung der Antikoagulationsparameter empfohlen
X
X, ggf. Ketoconazol-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X
X
X
X

X, ggf. Desipramin-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X
X
X
X
X
X
X
X, ggf. Theophyllin-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X, ggf. Abemaciclib-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X, ggf. Ceritinib-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X
X, ggf. Fostamatinib-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X, ggf. Ibrutinib-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
Dosiseskalation von Venetoclax abgeschlossen haben und
X
X
X
X
X
X, ggf. Budesonid-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X, ggf. Fluticason (-propionat)-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X, ggf. Triamcinolon-Dosis anpassen
X
X
X, zur Behandlung der erektilen Dysfunktion ggf. Sildenafil-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
Dysfunktion ggf. Tadalafil-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)

X
X
X, ggf. Atorvastatin-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X, ggf. Rosuvastatin-Dosis anpassen (siehe Fachinformation)
X
X
X
X
X
X
X
X
X
X

igen_Paxlovid.html, Stand 10.02.22
t-information-section

axlovid-drug-drug-interactions/

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: 'covid-19-vaccines@bmg.bund.de' <covid-19-vaccines@bmg.bund.de>; '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
CC: <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 01.07.2022 20:06:39
Betreff: Bericht: "Wechselwirkungen Paxlovid"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie ein Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 01.07.2022

GESCHZ 3.01-2022-33437

Wechselwirkungen Paxlovid

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 11 BMG vom 24.06.22

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrer Anfrage vom 24. Juni 2022 bitten Sie um eine Erstellung einer Liste zu den Wechselwirkungen des COVID-19 Therapeutikums Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir) inklusive einer Bewertung, bei welcher Begleitmedikation Paxlovid angewendet/nicht angewendet werden sollte.

Die Fachinformation von Paxlovid unterscheidet zwischen Arzneimitteln, die kontraindiziert sind und solchen, bei denen Vorsichtsmaßnahmen bei gleichzeitiger Anwendung ergriffen werden sollten.

Für praktische Empfehlungen zum Umgang mit – insbesondere durch Ritonavir bedingte - Wechselwirkungen ist eine weitreichende klinische Expertise erforderlich. Hier fließen auch Überlegungen zur Relevanz der jeweiligen Komedikation bei COVID-Patienten ein und dazu, welche Begleitmedikation abgesetzt/umgestellt werden kann, damit Paxlovid angewendet werden kann.

Wir möchten daher auf die „Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid“ (Stand: 10.02.2022)¹ der Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin am Robert-Koch-Institut (COVRIIN) hinweisen, welche für jeden Anwendungsbereich die Arzneimittel auflistet, bei denen von einer gleichzeitigen Einnahme mit Paxlovid abzuraten ist,

sowie die Arzneimittel, die unter besonderer Vorsicht (z. B. mit einer Anpassung der Dosis oder dem vorübergehenden Aussetzen der Begleitmedikation) gleichzeitig mit Paxlovid angewendet werden können.

Eine ähnliche Liste wird durch das US-amerikanischen National Institute of Health (NIH) zur Verfügung gestellt².

Zusätzlich hat der Zulassungsinhaber Pfizer ein Online-Tool zu den Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid entwickelt, mit welchem die Informationen der Fachinformation zu einzelnen Wechselwirkungen gezielt abgerufen werden können³.

Ein ähnliches Tool in englischer Sprache wird auch mit dem „COVID-19 Interactions Checker“ der Liverpool Drug Interaction Group angeboten⁴.



Prof. Dr. Karl Broich

1

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Arzneimittel_wechselwirkungen_Paxlovid.pdf?blob=publicationFile

2 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/paxlovid-drug-drug-interactions/>

3 <https://www.paxlovideducation.de/wechselwirkungs-check>

4 <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 01.07.2022

GESCHZ 3.01-2022-33437

Wechselwirkungen Paxlovid

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 11 BMG vom 24.06.22

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

In Ihrer Anfrage vom 24. Juni 2022 bitten Sie um eine Erstellung einer Liste zu den Wechselwirkungen des COVID-19 Therapeutikums Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir) inklusive einer Bewertung, bei welcher Begleitmedikation Paxlovid angewendet/nicht angewendet werden sollte.

Die Fachinformation von Paxlovid unterscheidet zwischen Arzneimitteln, die kontraindiziert sind und solchen, bei denen Vorsichtsmaßnahmen bei gleichzeitiger Anwendung ergriffen werden sollten.

Für praktische Empfehlungen zum Umgang mit – insbesondere durch Ritonavir bedingte - Wechselwirkungen ist eine weitreichende klinische Expertise erforderlich. Hier fließen auch Überlegungen zur Relevanz der jeweiligen Komedikation bei COVID-Patienten ein und dazu, welche Begleitmedikation abgesetzt/umgestellt werden kann, damit Paxlovid angewendet werden kann.

Wir möchten daher auf die „Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid“ (Stand: 10.02.2022)¹ der Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin am Robert-Koch-Institut (COVRIIN) hinweisen, welche für jeden Anwendungsbereich die Arzneimittel auflistet, bei denen von einer gleichzeitigen Einnahme mit Paxlovid abzuraten ist,

sowie die Arzneimittel, die unter besonderer Vorsicht (z. B. mit einer Anpassung der Dosis oder dem vorübergehenden Aussetzen der Begleitmedikation) gleichzeitig mit Paxlovid angewendet werden können.

Eine ähnliche Liste wird durch das US-amerikanischen National Institute of Health (NIH) zur Verfügung gestellt².

Zusätzlich hat der Zulassungsinhaber Pfizer ein Online-Tool zu den Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid entwickelt, mit welchem die Informationen der Fachinformation zu einzelnen Wechselwirkungen gezielt abgerufen werden können³.

Ein ähnliches Tool in englischer Sprache wird auch mit dem „COVID-19 Interactions Checker“ der Liverpool Drug Interaction Group angeboten⁴.

Prof. Dr. Karl Broich

¹

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Arzneimittel_wechselwirkungen_Paxlovid.pdf?blob=publicationFile

² <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/paxlovid-drug-drug-interactions/>

³ <https://www.paxlovideducation.de/wechselwirkungs-check>

⁴ <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; '11@bmg.bund.de'
<11@bmg.bund.de>; 6 BfArM <6@bfarm.de>; 61
CC: <61@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 07.04.2020 14:08:42
Betreff: Bericht: "Weitergabe- und veröffentlichungsfähige SN -
Therapieoptionen COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-3219
FAX +49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL leitung@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 07.04.2020

GESCHZ 6-2020-62692

Weitergabe- und veröffentlichungsfähige SN - Therapieoptionen COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 06.04.20

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Die erbetenen Änderungen und Kommentare wurden direkt in der Textvorlage im Anhang vorgenommen. Wir weisen darauf hin, dass auf der gestrigen Telefonkonferenz des STAKOB angekündigt wurde, dass in Kürze Therapiehinweise für COVID-19 einschließlich Möglichkeiten für individuelle Heilversuche mit in Deutschland nicht zugelassenen Arzneimitteln und Off-Label-Use von in Deutschland anderweitig zugelassenen Arzneimitteln veröffentlicht werden sollen.

Prof. Dr. Karl Broich

Therapien, um das Virus beherrschbarer zu machen

Je früher es Möglichkeiten zur Therapie und insbesondere zur Vermeidung schwer verlaufender COVID-19-Infektionen gibt, desto besser für die Patientinnen und Patienten und die Leistungsfähigkeit des Gesundheitssystems insgesamt. Dabei gibt es zwei Ansätze: zum einen werden bereits für eine andere Indikation zugelassene und bekannte Arzneimittel in klinischen Prüfungen auf ihre Wirksamkeit bei COVID-19 getestet, zum anderen befindet sich mit Remdesivir ein noch nicht zugelassenes Arzneimittel in der klinischen Prüfung mit dem Ziel einer Zulassung für die Therapie von an COVID-19 erkrankten Patientinnen und Patienten.

Ziel ist es, in klinischen Prüfungen zügig, aber fundiert, Erkenntnisse u.a. zu Art, Zeitpunkt, Dosierung und Kombination von geeigneten Therapieoptionen zu erhalten.

An den folgenden Themen arbeitet das Bundesministerium für Gesundheit:

1. Anträge auf klinische Prüfungen in Deutschland werden seitens der zuständigen Bundesoberbehörde schnellstmöglich geprüft und unter Beachtung der arzneimittelrechtlichen Vorgaben genehmigt. [Seitens des BfArM wurden bisher sieben klinische Prüfungen genehmigt, davon je drei mit Remdesivir und Hydroxychloroquin sowie eine klinische Prüfung mit rekombinantem ACE 2. Drei weitere klinische Prüfungen befinden sich im Genehmigungsprozess. Weitere klinische Prüfungen bzw. Konzepte zu klinischen Prüfungen u.a. mit Lopinavir/Ritonavir, Ribavirin, Interferon-beta, Heparin, Camostat und verschiedenen anderen experimentellen Substanzen werden derzeit wissenschaftlich beraten.](#) **Abt 1 / BfArM/ PEI**
2. Außerhalb von klinischen Prüfungen können therapeutische Optionen im sogenannten „off-label-use“ im Rahmen eines individuellen Heilversuches angewendet werden. Diese Option des individuellen Heilversuchs wird durch geeignete Informationen des BfArM, PEI und RKI unterstützt. In einem individuellen Heilversuch können bekannte Arzneimittel außerhalb der zugelassenen Indikation nach Entscheidung und in Verantwortung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes und nach Information und Einwilligung der Patientin oder des Patienten verordnet und angewendet werden. [Das BfArM hat dazu bereits für Hydroxychloroquin eine Handreichung für behandelnde Ärzte auf seiner Homepage veröffentlicht. Weitere Handreichungen zu Camostat und Favipiravir sind in der Erstellung.](#) **Abt 1 / BfArM/ PEI**
3. Um im Fall positiver Ergebnisse klinischer Studien über eine ausreichende Anzahl an Arzneimitteln zu verfügen, wird die Einfuhr, Produktion und Bevorratung derjenigen Arzneimittel, die vorsichtige Hinweise zu der Annahme geben, dass einzelne COVID-19 infizierte Patientinnen und Patienten von einer Behandlung mit diesen Arzneimitteln profitieren könnten, aktiv seitens des Bundes befördert und betrieben. Es sind daher bisher Arzneimittel mit den Wirkstoffen Lopinavir und Ritonavir, Chloroquin und Hydroxychloroquin, Favipiravir sowie Camostat im Zugriff des Bundes.
4. Die medizinischen Fachgesellschaften, Studienzentren und Universitäten werden bei der Entwicklung von Studiendesigns und Therapieempfehlungen zu COVID-19 infizierten Patientinnen und Patienten unterstützt und begleitet. Dazu gehören Empfehlungen zu Maßnahmen zur intensivmedizinischen Versorgung, der Arzneimitteltherapie und zum frühzeitigen Patienten-Monitoring. Eine frühzeitige Erkennung schwerwiegender COVID-19-Verläufe, auch digital gestützt, ist nach heutiger Erkenntnis für die weitere Prognose wichtig. Das Ziel ist dabei, durch eine möglichst frühzeitige Intervention die Zahl schwererer und schwerster COVID-19-Verläufe zu reduzieren. [Das BfArM berät dazu](#)

[Hersteller von digitalen Apps, die das Patientenmonitoring für ambulante COVID-19 Patienten erleichtern können. Auch eine Anwendung dieser Apps im Rahmen der Durchführung klinischer Arzneimittelprüfungen wurde diskutiert.](#) **Abt 1 / BfArM / PEI**

5. Therapien mit dem Plasma gesunder – **Stand der Dinge / Abt 1 / PEI** Die Therapie mit Rekonvaleszentenplasma (RKP) wird in der wissenschaftlichen Literatur kontrovers diskutiert. Das Paul-Ehrlich Institut (PEI) empfiehlt daher dringend, die Behandlung mit COVID-19 RKP im Rahmen von klinischen Studien durchzuführen.

Derzeit liegt eine klinische Studie, zur Wirksamkeit und Verträglichkeit schwer Erkrankter beim PEI zur Genehmigung vor. Für eine Anwendung außerhalb von klinischen Studien sowie für die Verwendung von COVID-19 RKP als Ausgangsmaterial für die Herstellung von spezifischen Immunglobulinen, hat das PEI zusammen mit dem RKI Kriterien erarbeitet, die in den nächsten Tagen auf der Internetseite des PEI veröffentlicht werden.

6. Remdesivir – Remdesivir ist ein Wirkstoff, der für die Behandlung von Ebola-Patienten entwickelt wurde. Remdesivir hat in Testreihen ebenfalls eine Aktivität gegen Coronaviren, [in Zellkulturen](#) auch gegen das neue Coronavirus (SARS-CoV-2) gezeigt. Zurzeit laufen weltweit Studien mit Remdesivir zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit an Patientinnen und Patienten. In Deutschland sind bislang 5 Studienzentren daran beteiligt, weitere Zentren sollen aufgenommen werden. [Im Verfahren der zentralen Zulassung von Remdesivir bei der EMA hat Deutschland in einem multinationalen Team mit Österreich die Rapporteurschaft übernommen. In Deutschland steht Remdesivir im Rahmen eines vom BfArM geprüften Arzneimittelhärtefallprogramms für schwerst erkrankte Patienten kostenfrei zur Verfügung.](#)

/ Abt 1 / BfArM

Kommentiert [DDD-B1]: PEI: bitte entsprechend ändern, wenn bereits veröffentlicht.



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-3219
FAX +49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL leitung@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 07.04.2020

GESCHZ 6-2020-62692

Weitergabe- und veröffentlichungsfähige SN - Therapieoptionen COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 06.04.20

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Die erbetenen Änderungen und Kommentare wurden direkt in der Textvorlage im Anhang vorgenommen. Wir weisen darauf hin, dass auf der gestrigen Telefonkonferenz des STAKOB angekündigt wurde, dass in Kürze Therapiehinweise für COVID-19 einschließlich Möglichkeiten für individuelle Heilversuche mit in Deutschland nicht zugelassenen Arzneimitteln und Off-Label-Use von in Deutschland anderweitig zugelassenen Arzneimitteln veröffentlicht werden sollen.

Prof. Dr. Karl Broich

Therapien, um das Virus beherrschbarer zu machen

Je früher es Möglichkeiten zur Therapie und insbesondere zur Vermeidung schwer verlaufender COVID-19-Infektionen gibt, desto besser für die Patientinnen und Patienten und die Leistungsfähigkeit des Gesundheitssystems insgesamt. Dabei gibt es zwei Ansätze: zum einen werden bereits für eine andere Indikation zugelassene und bekannte Arzneimittel in klinischen Prüfungen auf ihre Wirksamkeit bei COVID-19 getestet, zum anderen befindet sich mit Remdesivir ein noch nicht zugelassenes Arzneimittel in der klinischen Prüfung mit dem Ziel einer Zulassung für die Therapie von an COVID-19 erkrankten Patientinnen und Patienten.

Ziel ist es, in klinischen Prüfungen zügig, aber fundiert, Erkenntnisse u.a. zu Art, Zeitpunkt, Dosierung und Kombination von geeigneten Therapieoptionen zu erhalten.

An den folgenden Themen arbeitet das Bundesministerium für Gesundheit:

1. Anträge auf klinische Prüfungen in Deutschland werden seitens der zuständigen Bundesoberbehörde schnellstmöglich geprüft und unter Beachtung der arzneimittelrechtlichen Vorgaben genehmigt. Seitens des BfArM wurden bisher sieben klinische Prüfung genehmigt, davon je drei mit Remdesivir und Hydroxychloroquin sowie eine klinische Prüfung mit rekombinantem ACE 2. Drei weitere klinische Prüfungen befinden sich im Genehmigungsprozess. Weitere klinische Prüfungen bzw. Konzepte zu klinischen Prüfungen u.a. mit Lopinavir/Ritonavir, Ribavirin, Interferon-beta, Heparin, Camostat und verschiedenen anderen experimentellen Substanzen werden derzeit wissenschaftlich beraten. Abt 1 / BfArM/ PEI
2. Außerhalb von klinischen Prüfungen können therapeutische Optionen im sogenannten „off-label-use“ im Rahmen eines individuellen Heilversuches angewendet werden. Diese Option des individuellen Heilversuchs wird durch geeignete Informationen des BfArM, PEI und RKI unterstützt. In einem individuellen Heilversuch können bekannte Arzneimittel außerhalb der zugelassenen Indikation nach Entscheidung und in Verantwortung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes und nach Information und Einwilligung der Patientin oder des Patienten verordnet und angewendet werden. Das BfArM hat dazu bereits für Hydroxychloroquin eine Handreichung für behandelnde Ärzte auf seiner Homepage veröffentlicht. Weitere Handreichungen zu Camostat und Favipiravir sind in der Erstellung. Abt 1 / BfArM/ PEI
3. Um im Fall positiver Ergebnisse klinischer Studien über eine ausreichende Anzahl an Arzneimitteln zu verfügen, wird die Einfuhr, Produktion und Bevorratung derjenigen Arzneimittel, die vorsichtige Hinweise zu der Annahme geben, dass einzelne COVID-19 infizierte Patientinnen und Patienten von einer Behandlung mit diesen Arzneimitteln profitieren könnten, aktiv seitens des Bundes befördert und betrieben. Es sind daher bisher Arzneimittel mit den Wirkstoffen Lopinavir und Ritonavir, Chloroquin und Hydroxychloroquin, Favipiravir sowie Camostat im Zugriff des Bundes.
4. Die medizinischen Fachgesellschaften, Studienzentren und Universitäten werden bei der Entwicklung von Studiendesigns und Therapieempfehlungen zu COVID-19 infizierten Patientinnen und Patienten unterstützt und begleitet. Dazu gehören Empfehlungen zu Maßnahmen zur intensivmedizinischen Versorgung, der Arzneimitteltherapie und zum frühzeitigen Patienten-Monitoring. Eine frühzeitige Erkennung schwerwiegender COVID-19-Verläufe, auch digital gestützt, ist nach heutiger Erkenntnis für die weitere Prognose wichtig. Das Ziel ist dabei, durch eine möglichst frühzeitige Intervention die Zahl schwererer und schwerster COVID-19-Verläufe zu reduzieren. Das BfArM berät dazu

Hersteller von digitalen Apps, die das Patientenmonitoring für ambulante COVID-19 Patienten erleichtern können. Auch eine Anwendung dieser Apps im Rahmen der Durchführung klinischer Arzneimittelprüfungen wurde diskutiert. Abt 1 / BfArM / PEI

5. Therapien mit dem Plasma gesunder – Stand der Dinge / Abt 1 / PEI Die Therapie mit Rekonvaleszentenplasma (RKP) wird in der wissenschaftlichen Literatur kontrovers diskutiert. Das Paul-Ehrlich Institut (PEI) empfiehlt daher dringend, die Behandlung mit COVID-19 RKP im Rahmen von klinischen Studien durchzuführen.

Derzeit liegt eine klinische Studie, zur Wirksamkeit und Verträglichkeit schwer Erkrankter beim PEI zur Genehmigung vor. Für eine Anwendung außerhalb von klinischen Studien sowie für die Verwendung von COVID-19 RKP als Ausgangsmaterial für die Herstellung von spezifischen Immunglobulinen, hat das PEI zusammen mit dem RKI Kriterien erarbeitet, die in den nächsten Tagen auf der Internetseite des PEI veröffentlicht werden.

6. Remdesivir – Remdesivir ist ein Wirkstoff, der für die Behandlung von Ebola-Patienten entwickelt wurde. Remdesivir hat in Testreihen ebenfalls eine Aktivität gegen Coronaviren, in Zellkulturen auch gegen das neue Coronavirus (SARS-CoV-2) gezeigt. Zurzeit laufen weltweit Studien mit Remdesivir zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit an Patientinnen und Patienten. In Deutschland sind bislang 5 Studienzentren daran beteiligt, weitere Zentren sollen aufgenommen werden. Im Verfahren der zentralen Zulassung von Remdesivir bei der EMA hat Deutschland in einem multinationalen Team mit Österreich die Rapporteurschaft übernommen. In Deutschland steht Remdesivir im Rahmen eines vom BfArM geprüften Arzneimittelhärtetfallprogramms für schwerst erkrankte Patienten kostenfrei zur Verfügung.

/ Abt 1 / BfArM

Kommentiert [DDD-B1]: PEI: bitte entsprechend ändern, wenn bereits veröffentlicht.

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: [REDACTED]@bmg.bund.de'
[REDACTED]@bmg.bund.de>; '114@bmg.bund.de'
<114@bmg.bund.de>
CC: '11 BMG' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 27.05.2020 14:43:27
Betreff: Bericht: "WHO stoppt klinische Prüfungen mit Chloroquin / Hydroxychloroquin"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de

Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis

Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Patel



Summary

Background Hydroxychloroquine or chloroquine, often in combination with a second-generation macrolide, are being widely used for treatment of COVID-19, despite no conclusive evidence of their benefit. Although generally safe when used for approved indications such as autoimmune disease or malaria, the safety and benefit of these treatment regimens are poorly evaluated in COVID-19.

Methods We did a multinational registry analysis of the use of hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19. The registry comprised data from 671 hospitals in six continents. We included patients hospitalised between Dec 20, 2019, and April 14, 2020, with a positive laboratory finding for SARS-CoV-2. Patients who received one of the treatments of interest within 48 h of diagnosis were included in one of four treatment groups (chloroquine alone, chloroquine with a macrolide, hydroxychloroquine alone, or hydroxychloroquine with a macrolide), and patients who received none of these treatments formed the control group. Patients for whom one of the treatments of interest was initiated more than 48 h after diagnosis or while they were on mechanical ventilation, as well as patients who received remdesivir, were excluded. The main outcomes of interest were in-hospital mortality and the occurrence of de-novo ventricular arrhythmias (non-sustained or sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation).

Findings 96 032 patients (mean age 53·8 years, 46·3% women) with COVID-19 were hospitalised during the study period and met the inclusion criteria. Of these, 14 888 patients were in the treatment groups (1868 received chloroquine, 3783 received chloroquine with a macrolide, 3016 received hydroxychloroquine, and 6221 received hydroxychloroquine with a macrolide) and 81 144 patients were in the control group. 10 698 (11·1%) patients died in hospital. After controlling for multiple confounding factors (age, sex, race or ethnicity, body-mass index, underlying cardiovascular disease and its risk factors, diabetes, underlying lung disease, smoking, immunosuppressed condition, and baseline disease severity), when compared with mortality in the control group (9·3%), hydroxychloroquine (18·0%; hazard ratio 1·335, 95% CI 1·223–1·457), hydroxychloroquine with a macrolide (23·8%; 1·447, 1·368–1·531), chloroquine (16·4%; 1·365, 1·218–1·531), and chloroquine with a macrolide (22·2%; 1·368, 1·273–1·469) were each independently associated with an increased risk of in-hospital mortality. Compared with the control group (0·3%), hydroxychloroquine (6·1%; 2·369, 1·935–2·900), hydroxychloroquine with a macrolide (8·1%; 5·106, 4·106–5·983), chloroquine (4·3%; 3·561, 2·760–4·596), and chloroquine with a macrolide (6·5%; 4·011, 3·344–4·812) were independently associated with an increased risk of de-novo ventricular arrhythmia during hospitalisation.

Interpretation We were unable to confirm a benefit of hydroxychloroquine or chloroquine, when used alone or with a macrolide, on in-hospital outcomes for COVID-19. Each of these drug regimens was associated with decreased in-hospital survival and an increased frequency of ventricular arrhythmias when used for treatment of COVID-19.

Funding William Harvey Distinguished Chair in Advanced Cardiovascular Medicine at Brigham and Women's Hospital.

Copyright © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

The absence of an effective treatment against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection has led clinicians to redirect drugs that are known to be effective for other medical conditions to the treatment of COVID-19. Key among these repurposed therapeutic agents are the antimalarial drug chloroquine and its analogue hydroxychloroquine, which is used for the treatment of autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.^{1,2} These

drugs have been shown in laboratory conditions to have antiviral properties as well as immunomodulatory effects.^{3,4} However, the use of this class of drugs for COVID-19 is based on a small number of anecdotal experiences that have shown variable responses in uncontrolled observational analyses, and small, open-label, randomised trials that have largely been inconclusive.^{5,6} The combination of hydroxychloroquine with a second-generation macrolide, such as azithromycin (or clarithromycin), has also been advocated,

Published Online
May 22, 2020
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

See Online/Comment
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31174-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31174-0)

Brigham and Women's Hospital
Heart and Vascular Center and
Harvard Medical School,
Boston, MA, USA
(Prof M R Mehra MD);
Surgisphere Corporation,
Chicago, IL, USA (S S Desai MD);
University Heart Center,
University Hospital Zurich,
Zurich, Switzerland
(Prof F Ruschitzka MD);
Department of Biomedical
Engineering, University
of Utah, Salt Lake City, UT, USA
(A N Patel MD); and HCA
Research Institute, Nashville,
TN, USA (A N Patel)

Correspondence to:
Prof Mandeep R Mehra, Brigham
and Women's Hospital Heart and
Vascular Center and Harvard
Medical School, Boston,
MA 02115, USA
mmehra@bwh.harvard.edu

Research in context

Evidence before this study

We searched MEDLINE (via PubMed) for articles published up to April 21, 2020, using the key words “novel coronavirus”, “2019-nCoV”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “therapy”, “hydroxychloroquine”, “chloroquine”, and “macrolide”. Moreover, we screened preprint servers, such as Medrxiv, for relevant articles and consulted the web pages of organisations such as the US National Institutes of Health and WHO. Hydroxychloroquine and chloroquine (used with or without a macrolide) are widely advocated for treatment of COVID-19 based on in-vitro evidence of an antiviral effect against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Their use is based on small uncontrolled studies and in the absence of evidence from randomised controlled trials. Concerns have been raised that these drugs or their combination with macrolides could result in electrical instability and predispose patients to ventricular arrhythmias. Whether these drugs improve outcomes or are associated with harm in COVID-19 remains unknown.

Added value of this study

In the absence of reported randomised trials, there is an urgent need to evaluate real-world evidence related to outcomes with the use of hydroxychloroquine or chloroquine (used with or without macrolides) in COVID-19. Using an international, observational registry across six continents, we assessed 96 032 patients with COVID-19, of whom 14 888 were treated

with hydroxychloroquine, chloroquine, or their combination with a macrolide. After controlling for age, sex, race or ethnicity, underlying comorbidities, and disease severity at baseline, the use of all four regimens was associated with an increased hazard for de-novo ventricular arrhythmia and death in hospital. This study provides real-world evidence on the use of these therapeutic regimens by including a large number of patients from across the world. Thus, to our knowledge, these findings provide the most comprehensive evidence of the use of hydroxychloroquine and chloroquine (with or without a macrolide) for treatment of COVID-19.

Implications of all the available evidence

We found no evidence of benefit of hydroxychloroquine or chloroquine when used either alone or with a macrolide. Previous evidence was derived from either small anecdotal studies or inconclusive small randomised trials. Our study included a large number of patients across multiple geographic regions and provides the most robust real-world evidence to date on the usefulness of these treatment regimens. Although observational studies cannot fully account for unmeasured confounding factors, our findings suggest not only an absence of therapeutic benefit but also potential harm with the use of hydroxychloroquine or chloroquine drug regimens (with or without a macrolide) in hospitalised patients with COVID-19.

despite limited evidence for its effectiveness.⁷ Previous studies have shown that treatment with chloroquine, hydroxychloroquine, or either drug combined with a macrolide can have the cardiovascular adverse effect of prolongation of the QT interval, which could be a mechanism that predisposes to ventricular arrhythmias.^{8,9}

Although several multicentre randomised controlled trials are underway, there is a pressing need to provide accurate clinical guidance because the use of chloroquine or hydroxychloroquine along with macrolides is widespread, often with little regard for potential risk. Some countries have stockpiled these drugs, resulting in a shortage of these medications for those that need them for approved clinical indications.¹⁰ The purpose of this study was to evaluate the use of chloroquine or hydroxychloroquine alone or in combination with a macrolide for treatment of COVID-19 using a large multinational registry to assess their real-world application. Principally, we sought to analyse the association between these treatment regimens and in-hospital death. Secondly, we aimed to evaluate the occurrence of de-novo clinically significant ventricular arrhythmias.

Methods

Registry features and data acquisition

We did a multinational registry analysis of the use of hydroxychloroquine or chloroquine with or without a

macrolide for treatment of COVID-19. The registry comprised 671 hospitals located in six continents (appendix p 3). The Surgical Outcomes Collaborative (Surgisphere Corporation, Chicago, IL, USA) consists of de-identified data obtained by automated data extraction from inpatient and outpatient electronic health records, supply chain databases, and financial records. The registry uses a cloud-based health-care data analytics platform that includes specific modules for data acquisition, data warehousing, data analytics, and data reporting. A manual data entry process is used for quality assurance and validation to ensure that key missing values are kept to a minimum. The Surgical Outcomes Collaborative (hereafter referred to as the Collaborative) ensures compliance with the US Food and Drug Administration (FDA) guidance on real-world evidence. Real-world data are collected through automated data transfers that capture 100% of the data from each health-care entity at regular, predetermined intervals, thus reducing the impact of selection bias and missing values, and ensuring that the data are current, reliable, and relevant. Verifiable source documentation for the elements include electronic inpatient and outpatient medical records and, in accordance with the FDA guidance on relevance of real-world data, data acquisition is performed through use of a standardised Health Level Seven-compliant data dictionary, with data collected on a

See Online for appendix

prospective ongoing basis. The validation procedure for the registry refers to the standard operating procedures in place for each of the four ISO 9001:2015 and ISO 27001:2013 certified features of the registry: data acquisition, data warehousing, data analytics, and data reporting.

The standardised Health Level Seven-compliant data dictionary used by the Collaborative serves as the focal point for all data acquisition and warehousing. Once this data dictionary is harmonised with electronic health record data, data acquisition is completed using automated interfaces to expedite data transfer and improve data integrity. Collection of a 100% sample from each health-care entity is validated against financial records and external databases to minimise selection bias. To reduce the risk of inadvertent protected health information disclosures, all such information is stripped before storage in the cloud-based data warehouse. The Collaborative is intended to minimise the effects of information bias and selection bias by capturing all-comer data and consecutive patient enrolment by capturing 100% of the data within electronic systems, ensuring that the results remain generalisable to the larger population. The Collaborative is compliant with the US Agency for Healthcare Research and Quality guidelines for registries. With the onset of the COVID-19 crisis, this registry was used to collect data from hospitals in the USA (that are selected to match the epidemiological characteristics of the US population) and internationally, to achieve representation from diverse populations across six continents. Data have been collected from a variety of urban and rural hospitals, academic or community hospitals, and for-profit and non-profit hospitals. The data collection and analyses are deemed exempt from ethics review.

Study design

We included all patients hospitalised between Dec 20, 2019, and April 14, 2020, at hospitals participating in the registry and with PCR-confirmed COVID-19 infection, for whom a clinical outcome of either hospital discharge or death during hospitalisation was recorded. A positive laboratory finding for SARS-CoV-2 was defined as a positive result on high-throughput sequencing or reverse transcription-quantitative PCR assay of nasal or pharyngeal swab specimens, and this finding was used for classifying a patient as positive for COVID-19. COVID-19 was diagnosed, at each site, on the basis of WHO guidance.¹¹ Patients who did not have a record of testing in the database, or who had a negative test, were not included in the study. Only one positive test was necessary for the patient to be included in the analysis. Patients who received either hydroxychloroquine or a chloroquine analogue-based treatment (with or without a second-generation macrolide) were included in the treatment group. Patients who received treatment with these regimens starting more than 48 h after COVID-19 diagnosis were excluded. We also excluded

data from patients for whom treatment was initiated while they were on mechanical ventilation or if they were receiving therapy with the antiviral remdesivir. These specific exclusion criteria were established to avoid enrolment of patients in whom the treatment might have started at non-uniform times during the course of their COVID-19 illness and to exclude individuals for whom the drug regimen might have been used during a critical phase of illness, which could skew the interpretation of the results. Thus, we defined four distinct treatment groups, in which all patients started therapy within 48 h of an established COVID-19 diagnosis: chloroquine alone, chloroquine with a macrolide, hydroxychloroquine alone, or hydroxychloroquine with a macrolide. All other included patients served as the control population.

Data collection

Patient demographics, including age, body-mass index (BMI), sex, race or ethnicity, and continent of origin were obtained. Underlying comorbidities (based on International Classification of Diseases, tenth revision, clinical modification codes) present in either the inpatient or outpatient electronic health record were collected, which included cardiovascular disease (including coronary artery disease, congestive heart failure, and history of a cardiac arrhythmia), current or previous history of smoking, history of hypertension, diabetes, hyperlipidaemia, or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and presence of an immunosuppressed condition (steroid use, pre-existing immunological condition, or current chemotherapy in individuals with cancer). We collected data on use of medications at baseline, including cardiac

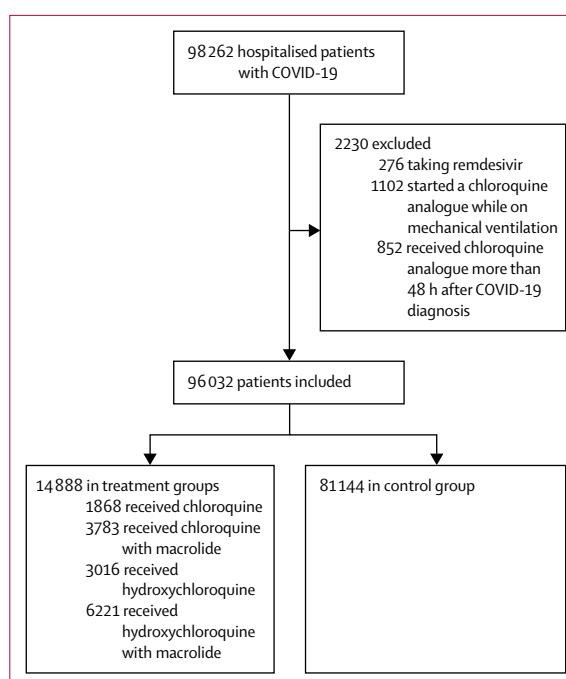


Figure 1: Study profile

	Survivors (n=85 334)	Non-survivors (n=10 698)	p value
Age, years	53·1 (17·5)	60·0 (17·6)	<0·0001
BMI, kg/m ²	27·0 (5·1)	31·8 (6·4)	<0·0001
Obese, BMI >30 kg/m ²	22 992 (26·9%)	6518 (60·9%)	<0·0001
Sex			
Female	40 169 (47·1%)	4257 (39·8%)	<0·0001
Male	45 165 (52·9%)	6441 (60·2%)	<0·0001
Race or ethnicity			
White	57 503 (67·4%)	6717 (62·8%)	<0·0001
Black	7219 (8·5%)	1835 (17·2%)	<0·0001
Hispanic	4948 (5·8%)	1030 (9·6%)	<0·0001
Asian	12 657 (14·8%)	862 (8·1%)	<0·0001
Native American	1023 (1·2%)	56 (0·5%)	<0·0001
Other	1984 (2·3%)	198 (1·9%)	0·0019
Comorbidities at baseline			
Coronary artery disease	9777 (11·5%)	2360 (22·1%)	<0·0001
Congestive heart failure	1828 (2·1%)	540 (5·0%)	<0·0001
Arrhythmia	2700 (3·2%)	681 (6·4%)	<0·0001
Diabetes	10 963 (12·8%)	2297 (21·5%)	<0·0001
Hypertension	21 948 (25·7%)	3862 (36·1%)	<0·0001
Hyperlipidaemia	26 480 (31·0%)	3718 (34·8%)	<0·0001
COPD	2603 (3·1%)	574 (5·4%)	<0·0001
Current smoker	7972 (9·3%)	1516 (14·2%)	<0·0001
Former smoker	14 681 (17·2%)	1872 (17·5%)	0·45
Immunocompromised	2406 (2·8%)	462 (4·3%)	<0·0001
Medications			
ACE inhibitor	7521 (8·8%)	428 (4·0%)	<0·0001
Statin	8506 (10·0%)	739 (6·9%)	<0·0001
Angiotensin receptor blocker	5190 (6·1%)	659 (6·2%)	0·75
Antiviral	35 189 (41·2%)	3738 (34·9%)	<0·0001
Disease severity			
qSOFA <1	71 457 (83·7%)	7911 (73·9%)	<0·0001
SPO ₂ <94%	7188 (8·4%)	2129 (19·9%)	<0·0001
Treatment group			
Chloroquine alone	1561 (1·8%)	307 (2·9%)	<0·0001
Chloroquine with macrolide*	2944 (3·4%)	839 (7·8%)	<0·0001
Hydroxychloroquine alone	2473 (2·9%)	543 (5·1%)	<0·0001
Hydroxychloroquine with macrolide*	4742 (5·6%)	1479 (13·8%)	<0·0001
Outcomes			
De-novo ventricular arrhythmia	839 (1·0%)	400 (3·7%)	<0·0001
Non-ICU length of stay, days	9·0 (6·2)	9·8 (7·4)	<0·0001
ICU length of stay, days	2·1 (3·7)	9·4 (10·6)	<0·0001
Total length of stay, days	11·1 (7·3)	19·2 (14·4)	<0·0001
Mechanical ventilation	4821 (5·6%)	4533 (42·4%)	<0·0001

Data are mean (SD) or n (%). BMI=body-mass index. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. ACE=angiotensin-converting enzyme. qSOFA=quick sepsis-related organ failure assessment. SPO₂=oxygen saturation. ICU=intensive care unit. *Macrolides include only azithromycin or clarithromycin.

Table 1: Demographics and comorbidities of patients by survival or non-survival during hospitalisation

medications (angiotensin converting enzyme [ACE] inhibitors, angiotensin receptor blockers, and statins) or use of antiviral therapy other than the drug regimens being evaluated. The initiation of hydroxychloroquine or chloroquine during hospital admission was recorded,

including the time of initiation. The use of second-generation macrolides, specifically azithromycin and clarithromycin, was similarly recorded. A quick sepsis-related organ failure assessment (qSOFA) was calculated for the start of therapy (including a scored calculation of the mental status, respiratory rate, and systolic blood pressure) and oxygen saturation (SPO₂) on room air was recorded, as measures of disease severity.

Outcomes

The primary outcome of interest was the association between use of a treatment regimen containing chloroquine or hydroxychloroquine (with or without a second-generation macrolide) when initiated early after COVID-19 diagnosis with the endpoint of in-hospital mortality. The secondary outcome of interest was the association between these treatment regimens and the occurrence of clinically significant ventricular arrhythmias (defined as the first occurrence of a non-sustained [at least 6 sec] or sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation) during hospitalisation. We also analysed the rates of progression to mechanical ventilation use and the total and intensive care unit lengths of stay (in days) for patients in each group.

Statistical analysis

For the primary analysis of in-hospital mortality, we controlled for confounding factors, including demographic variables, comorbidities, disease severity at presentation, and other medication use (cardiac medications and other antiviral therapies). Categorical variables are shown as frequencies and percentages, and continuous variables as means with SDs. Comparison of continuous data between groups was done using the unpaired *t*-test and categorical data were compared using Fisher's exact test. A *p* value of less than 0·05 was considered significant. Multiple imputation for missing values was not possible because for disease and drug variables, there were no codes to indicate that data were missing; if the patient's electronic health record did not include information on a clinical characteristic, it was assumed that the characteristic was not present.

Cox proportional hazards regression analysis was done to evaluate the effect of age, sex, race or ethnicity (using white race as a reference group), comorbidities (BMI, presence of coronary artery disease, presence of congestive heart failure, history of cardiac arrhythmia, diabetes, or COPD, current smoker, history of hypertension, immunocompromised state, and history of hyperlipidaemia), medications (cardiac medications, antivirals, and the treatment regimens of interest), and severity of illness scores (qSOFA <1 and SPO₂ <94%) on the risk of clinically significant ventricular arrhythmia (using the time from admission to first occurrence, or if the event did not occur, to the time of discharge) and mortality (using the time from admission to inpatient mortality or discharge). Age and BMI were treated as

	Control group (n=81144)	Chloroquine (n=1868)	Chloroquine with macrolide* (n=3783)	Hydroxychloroquine (n=3016)	Hydroxychloroquine with macrolide* (n=6221)
Age, years	53.6 (17.6)	55.1 (18.0)	54.9 (17.7)	55.1 (17.9)	55.2 (17.7)
BMI, kg/m ²	27.4 (5.4)	27.8 (6.1)	28.2 (5.8)	28.4 (5.9)	28.5 (5.9)
Sex					
Female	37716 (46.5%)	845 (45.2%)	1718 (45.4%)	1388 (46.0%)	2759 (44.3%)
Male	43428 (53.5%)	1023 (54.8%)	2065 (54.6%)	1628 (54.0%)	3462 (55.7%)
Race or ethnicity					
White	54403 (67.1%)	1201 (64.3%)	2418 (63.9%)	2074 (68.8%)	4124 (66.3%)
Black	7519 (9.3%)	203 (10.9%)	369 (9.8%)	287 (9.5%)	676 (10.9%)
Hispanic	4943 (6.1%)	108 (5.8%)	273 (7.2%)	194 (6.4%)	460 (7.4%)
Asian	11504 (14.2%)	301 (16.1%)	603 (15.9%)	366 (12.1%)	745 (12.0%)
Native American	922 (1.1%)	19 (1.0%)	37 (1.0%)	33 (1.1%)	68 (1.1%)
Other	1853 (2.3%)	36 (1.9%)	83 (2.2%)	62 (2.1%)	148 (2.4%)
Comorbidities					
Coronary artery disease	10076 (12.4%)	284 (15.2%)	515 (13.6%)	421 (14.0%)	841 (13.5%)
Congestive heart failure	1949 (2.4%)	50 (2.7%)	103 (2.7%)	78 (2.6%)	188 (3.0%)
Arrhythmia	2861 (3.5%)	63 (3.4%)	126 (3.3%)	108 (3.6%)	223 (3.6%)
Diabetes	11058 (13.6%)	258 (13.8%)	584 (15.4%)	447 (14.8%)	913 (14.7%)
Hypertension	21437 (26.4%)	560 (30.0%)	1095 (28.9%)	891 (29.5%)	1827 (29.4%)
Hyperlipidaemia	25538 (31.5%)	607 (32.5%)	1164 (30.8%)	941 (31.2%)	1948 (31.3%)
COPD	2647 (3.3%)	55 (2.9%)	144 (3.8%)	111 (3.7%)	220 (3.5%)
Current smoker	7884 (9.7%)	190 (10.2%)	428 (11.3%)	342 (11.3%)	644 (10.4%)
Former smoker	14049 (17.3%)	321 (17.2%)	648 (17.1%)	509 (16.9%)	1026 (16.5%)
Immunocompromised	2416 (3.0%)	53 (2.8%)	122 (3.2%)	90 (3.0%)	187 (3.0%)
Baseline disease severity					
qSOFA <1	67316 (83.0%)	1530 (81.9%)	3051 (80.7%)	2477 (82.1%)	4994 (80.3%)
SPO ₂ <94%	7721 (9.5%)	209 (11.2%)	413 (10.9%)	323 (10.7%)	651 (10.5%)
Outcomes					
De-novo ventricular arrhythmia	226 (0.3%)	81 (4.3%)	246 (6.5%)	184 (6.1%)	502 (8.1%)
Non-ICU length of stay, days	9.1 (6.4)	8.8 (6.2)	9.0 (6.6)	8.9 (6.2)	9.1 (6.7)
ICU length of stay, days	2.6 (5.0)	4.3 (6.8)	4.9 (8.1)	4.3 (6.8)	4.7 (7.8)
Total length of stay, days	11.7 (8.4)	13.2 (9.1)	13.8 (11.0)	13.2 (9.3)	13.8 (10.7)
Mechanical ventilation	6278 (7.7%)	403 (21.6%)	814 (21.5%)	616 (20.4%)	1243 (20.0%)
Mortality	7530 (9.3%)	307 (16.4%)	839 (22.2%)	543 (18.0%)	1479 (23.8%)
Ventilator or mortality	10703 (13.2%)	531 (28.4%)	1288 (34.0%)	877 (29.1%)	2120 (34.1%)

Data are mean (SD) or n (%). BMI=body-mass index. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. qSOFA=quick sepsis-related organ failure assessment. SPO₂=oxygen saturation. ICU=intensive care unit. *Macrolides include only clarithromycin and azithromycin.

Table 2: Patient demographics and characteristics by treatment group

continuous variables and all other data were treated as categorical variables in the model. From the model, hazard ratios (HRs) with 95% CIs were estimated for included variables to determine their effect on the risk of in-hospital mortality (primary endpoint) or subsequent mechanical ventilation or death (composite endpoint). Independence of survival times (or time to first arrhythmia for the ventricular arrhythmia analysis) was confirmed. Proportionality between the predictors and the hazard was validated through an evaluation of Schoenfeld residuals, which found $p > 0.05$ and thus confirmed proportionality.

To minimise the effect of confounding factors, a propensity score matching analysis was done individually for each of the four treatment groups compared with a control group that received no form of that therapy.

For each treatment group, a separate matched control was identified using exact and propensity-score matched criteria with a calliper of 0.001. This method was used to provide a close approximation of demographics, comorbidities, disease severity, and baseline medications between patients. The propensity score was based on the following variables: age, BMI, gender, race or ethnicity, comorbidities, use of ACE inhibitors, use of statins, use of angiotensin receptor blockers, treatment with other antivirals, qSOFA score of less than 1, and SPO₂ of less than 94% on room air. The patients were well matched, with standardised mean difference estimates of less than 10% for all matched parameters.

Additional analyses were done to examine the robustness of the estimates initially obtained. Individual

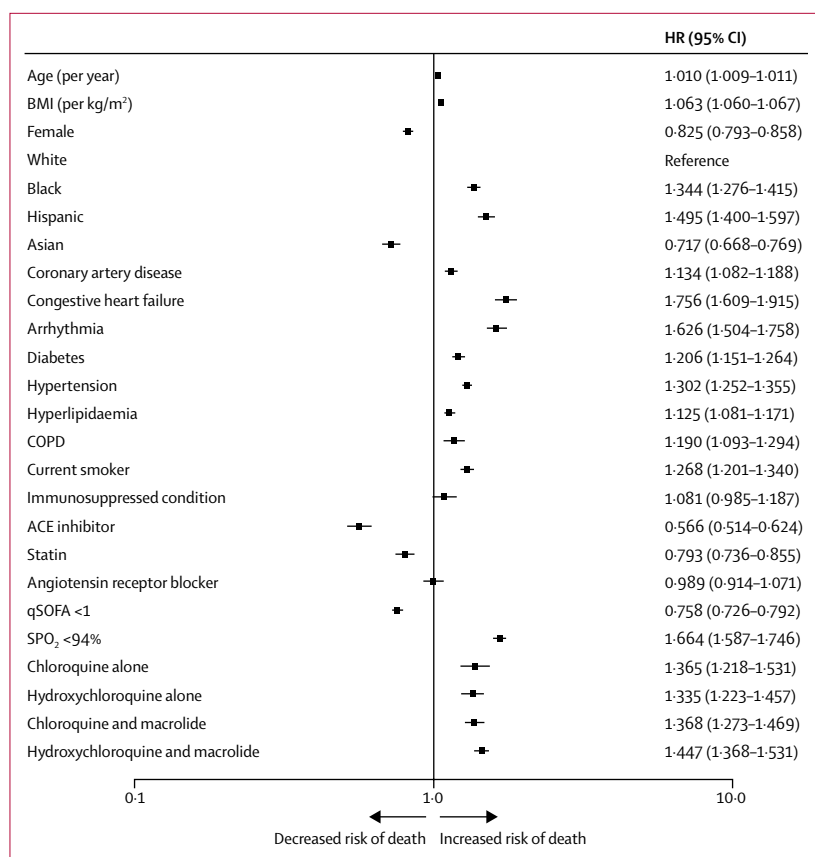


Figure 2: Independent predictors of in-hospital mortality

Age and BMI are continuous variables. The 95% CIs have not been adjusted for multiple testing and should not be used to infer definitive effects. ACE=angiotensin-converting enzyme. BMI=body mass index. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. HR=hazard ratio. qSOFA=quick sepsis-related organ failure assessment. SPO₂=oxygen saturation.

analyses by continent of origin and sex-adjusted analyses using Cox proportional hazards models were performed. A tipping-point analysis (an analysis that shows the effect size and prevalence of an unmeasured confounder that could shift the upper boundary of the CI towards null) was also done. All statistical analyses were done with R version 3.6.3 and SPSS version 26.

Role of the funding source

The funder of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author and co-author ANP had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Results

96 032 hospitalised patients from 671 hospitals were diagnosed with COVID-19 between Dec 20, 2019, and April 14, 2020 and met the inclusion criteria for this study (figure 1). All included patients completed their hospital course (discharged or died) by April 21, 2020. Patients

who were hospitalised during the study period without a completed course were unable to be analysed. The study cohort included 63 315 (65.9%) patients from North America, 16 574 (17.3%) from Europe, 7555 (7.9%) from Asia, 4402 (4.6%) from Africa, 3577 (3.7%) from South America, and 609 (0.6%) from Australia (details of the number of hospitals per continent are presented in the appendix, p 3). The mean age was 53.8 years (SD 17.6), 44 426 (46.3%) were women, mean BMI was 27.6 kg/m² (SD 5.5; 29 510 [30.7%] were obese with BMI ≥30 kg/m²), 64 220 (66.9%) were white, 9054 (9.4%) were black, 5978 (6.2%) were Hispanic, and 13 519 (14.1%) were of Asian origin (appendix p 4). In terms of comorbidities, 30 198 (31.4%) had hyperlipidaemia, 25 810 (26.9%) had hypertension, 13 260 (13.8%) had diabetes, 3177 (3.3%) had COPD, 2868 (3.0%) had an underlying immunosuppressed condition, 16 553 (17.2%) were former smokers, and 9488 (9.9%) were current smokers. In terms of pre-existing cardiovascular disease, 12 137 (12.6%) had coronary artery disease, 2368 (2.5%) had a history of congestive heart failure, and 3381 (3.5%) had a history of arrhythmia. The mean length of stay in hospital was 9.1 days (SD 6.4), with an overall in-hospital mortality of 10 698 (11.1%) of 96 032. The use of other antivirals was recorded in 38 927 (40.5%) patients as treatment for COVID-19. The most common antivirals were lopinavir with ritonavir (12 304 [31.6%]), ribavirin (7904 [20.3%]), and oseltamivir (5101 [13.1%]). Combination therapy with more than one of these antiviral regimens was used for 6782 (17.4%) patients.

The treatment groups included 1868 patients who were given chloroquine alone, 3016 given hydroxychloroquine alone, 3783 given chloroquine with a macrolide and 6221 given hydroxychloroquine and a macrolide. The median time from hospitalisation to diagnosis of COVID-19 was 2 days (IQR 1–4). The mean daily dose and duration of the various drug regimens were as follows: chloroquine alone, 765 mg (SD 308) and 6.6 days (2.4); hydroxychloroquine alone, 596 mg (126) and 4.2 days (1.9); chloroquine with a macrolide, 790 mg (320) and 6.8 days (2.5); and hydroxychloroquine with a macrolide, 597 mg (128) and 4.3 days (2.0). Additional details of the study cohort are provided in the appendix (pp 4–5).

Demographic variables and comorbidities were compared among survivors and non-survivors (table 1). Non-survivors were older, more likely to be obese, more likely to be men, more likely to be black or Hispanic, and to have diabetes, hyperlipidaemia, coronary artery disease, congestive heart failure, and a history of arrhythmias. Non-survivors were also more likely to have COPD and to have reported current smoking.

The distribution of demographics, comorbidities, and outcomes between the four treatment groups are shown in table 2. No significant between-group differences were found among baseline characteristics or comorbidities. Ventricular arrhythmias were more common in the

treatment groups compared with the control population. Mortality was higher in the treatment groups compared with the control population ($p < 0.0001$; appendix pp 15–18).

Independent predictors of in-hospital mortality are shown in figure 2. Age, BMI, black race or Hispanic ethnicity (versus white race), coronary artery disease, congestive heart failure, history of arrhythmia, diabetes, hypertension, hyperlipidaemia, COPD, being a current smoker, and immunosuppressed condition were associated with a higher risk of in-hospital death. Female sex, ethnicity of Asian origin, use of ACE inhibitors (but not angiotensin receptor blockers), and use of statins was associated with reduced in-hospital mortality risk. Compared with the control group (9.3%), hydroxychloroquine alone (18.0%; HR 1.335, 95% CI 1.223–1.457), hydroxychloroquine with a macrolide (23.8%; 1.447, 1.368–1.531), chloroquine alone (16.4%; 1.365, 1.218–1.531), and chloroquine with a macrolide (22.2%; 1.368, 1.273–1.469) were independently associated with an increased risk of in-hospital mortality. The multivariable Cox regression analyses by continent are shown in the appendix (pp 6–11), as well as data from the sex-adjusted multivariable logistic regression analyses (pp 12–13) and a separate Cox regression analysis for the combined endpoint of mechanical ventilation or mortality (p 14).

Independent predictors of ventricular arrhythmia are shown in figure 3. Coronary artery disease, congestive heart failure, history of cardiac arrhythmia, and COPD were independently associated with an increased risk of de-novo ventricular arrhythmias during hospitalisation. Compared with the control group (0.3%), hydroxychloroquine alone (6.1%; HR 2.369, 95% CI 1.935–2.900), hydroxychloroquine with a macrolide (8.1%; 5.106, 4.106–5.983), chloroquine alone (4.3%; 3.561, 2.760–4.596), and chloroquine with a macrolide (6.5%; 4.011, 3.344–4.812) were independently associated with an increased risk of de-novo ventricular arrhythmia during hospitalisation.

Analyses using propensity score matching by treatment group are shown in the appendix (pp 15–18). The results indicated that the associations between the drug regimens and mortality, need for mechanical ventilation, length of stay, and the occurrence of de-novo ventricular arrhythmias were consistent with the primary analysis.

A tipping point analysis was done to assess the effects of an unmeasured confounder on the findings of significance with hydroxychloroquine or chloroquine (appendix pp 19–20). For chloroquine, hydroxychloroquine, and chloroquine with a macrolide, a hypothetical unobserved binary confounder with a prevalence of 50% in the exposed population would need to have an HR of 1.5 to tip this analysis to non-significance at the 5% level. For a comparison with the observed confounders in this study, if congestive heart failure (which has an HR of 1.756) were left out of the model, it would need to have a prevalence of approximately 30% in the population to lead to confounding in the analysis.

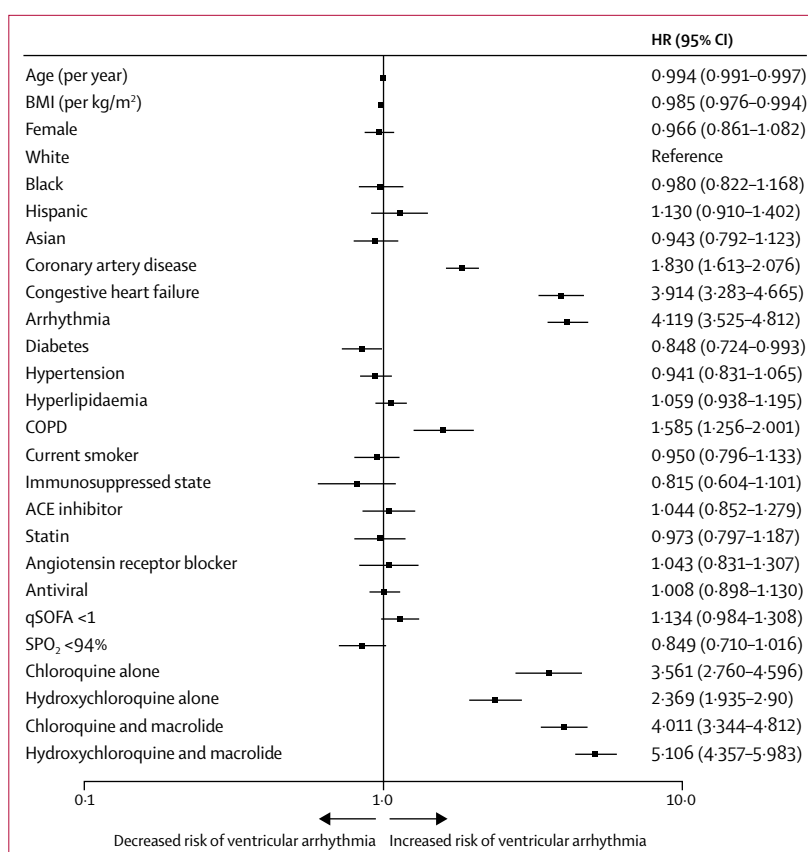


Figure 3: Independent predictors of ventricular arrhythmias during hospitalisation

Age and BMI are continuous variables. The 95% CIs have not been adjusted for multiple testing and should not be used to infer definitive effects. ACE=angiotensin-converting enzyme. BMI=body mass index. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. HR=hazard ratio. qSOFA=quick sepsis-related organ failure assessment. SPO₂=oxygen saturation.

Similarly, for hydroxychloroquine with a macrolide, a hypothetical unobserved binary confounder with a prevalence of 37% in the exposed population would need to have an HR of 2.0 to tip this analysis to non-significance at the 5% level. Again, congestive heart failure (which has an HR of 1.756) would need to have a prevalence of approximately 50% in the population to lead to confounding in the analysis, had it not been adjusted for in the Cox proportional hazards model.

Discussion

In this large multinational real-world analysis, we did not observe any benefit of hydroxychloroquine or chloroquine (when used alone or in combination with a macrolide) on in-hospital outcomes, when initiated early after diagnosis of COVID-19. Each of the drug regimens of chloroquine or hydroxychloroquine alone or in combination with a macrolide was associated with an increased hazard for clinically significant occurrence of ventricular arrhythmias and increased risk of in-hospital death with COVID-19.

The use of hydroxychloroquine or chloroquine in COVID-19 is based on widespread publicity of small,

uncontrolled studies, which suggested that the combination of hydroxychloroquine with the macrolide azithromycin was successful in clearing viral replication.⁷ On March 28, 2020, the FDA issued an emergency use authorisation for these drugs in patients if clinical trial access was unavailable.¹² Other countries, such as China, have issued guidelines allowing for the use of chloroquine in COVID-19.¹³ Several countries have been stockpiling the drugs, and shortages of them for approved indications, such as for autoimmune disease and rheumatoid arthritis, have been encountered.¹⁰ A retrospective observational review of 368 men with COVID-19 treated at the US Veterans Affairs hospitals raised concerns that the use of hydroxychloroquine was associated with a greater hazard of death; however, the baseline characteristics among the groups analysed were dissimilar and the possibility of bias cannot be ruled out.¹⁴ Another observational study in 181 patients from France reported that the use of hydroxychloroquine at a dose of 600 mg per day was not associated with a measurable clinical benefit in patients with COVID-19 pneumonia.¹⁵ Our large-scale, international, real-world analysis supports the absence of a clinical benefit of chloroquine and hydroxychloroquine and points to potential harm in hospitalised patients with COVID-19.

Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with concerns of cardiovascular toxicity, particularly because of their known relationship with electrical instability, characterised by QT interval prolongation (the time taken for ventricular depolarisation and repolarisation). This mechanism relates to blockade of the hERG potassium channel,¹⁶ which lengthens ventricular repolarisation and the duration of ventricular action potentials. Under specific conditions, early after-depolarisations can trigger ventricular arrhythmias.⁹ Such propensity for arrhythmia provocation is more often seen in individuals with structural cardiovascular disease, and cardiac injury has been reported to occur with high frequency during COVID-19 illness.^{17,18} Furthermore, individuals with cardiovascular disease represent a vulnerable population that experience worse outcomes with COVID-19.^{19,20} Pathological studies have pointed to derangements in the vascular endothelium and a diffuse endotheilitis noted across multiple organs in COVID-19.²¹ Whether patients with underlying cardiovascular disease and those that experience de-novo cardiovascular injury have a greater predilection to ventricular arrhythmias with chloroquine or its analogues remains uncertain but plausible. COVID-19 is exemplified by initial viral replication followed by enhanced systemic inflammation.²² The use of chloroquine or hydroxychloroquine in combination with a macrolide is designed to use their antimicrobial properties in a synergistic manner.²³ Macrolides, such as azithromycin and clarithromycin, are antibiotics with immunomodulatory and anti-inflammatory effects.²⁴ However, these drugs prolong the QT interval and

increase the risk of sudden cardiac death.^{8,9} In a preliminary analysis, Borba and colleagues²⁵ reported a double-blind, randomised trial with 81 adult patients who were hospitalised with severe COVID-19 at a tertiary care facility in Brazil. This study suggested that a higher dose of chloroquine represented a safety hazard, especially when taken concurrently with azithromycin and oseltamivir. In another cohort study of 90 patients with COVID-19 pneumonia, Mercurio and colleagues²⁶ found that the concomitant use of a macrolide was associated with a greater change in the corrected QT interval. Our study did not examine the QT interval but instead directly analysed the risk of clinically significant ventricular arrhythmias. We showed an independent association of the use of either hydroxychloroquine or chloroquine with the occurrence of de-novo ventricular arrhythmias. We also note that the hazard of de-novo ventricular arrhythmias increased when the drugs were used in combination with a macrolide.

In our analysis, which was dominated by patients from North America, we noted that higher BMI emerged as a risk marker for worse in-hospital survival. Obesity is a known risk factor for cardiac arrhythmias and sudden cardiac death.^{27,28} The most commonly reported arrhythmias are atrial fibrillation and ventricular tachycardia. Although age, race, and BMI were predictive of an increased risk for death with COVID-19 in our analysis, they were not found to be associated with an increased risk of ventricular arrhythmias on our multivariable regression analysis. The only variables found to be independently predictive of ventricular arrhythmias were the four treatment regimens, along with underlying cardiovascular disease and COPD. Thus, the presence of cardiovascular comorbidity in the study population could partially explain the observed risk of increased cardiovascular toxicity with the use of chloroquine or hydroxychloroquine, especially when used in combination with macrolides. In this investigation, consistent with our previous findings in a smaller cohort of 8910 patients,²⁰ we found that women and patients being treated with ACE inhibitors (but not angiotensin receptor blockers) or statins had lower mortality with COVID-19. These findings imply that drugs that stabilise cardiovascular function and improve endothelial cell dysfunction might improve prognosis, independent of the use of cardiotoxic drug combinations.²¹

Our study has several limitations. The association of decreased survival with hydroxychloroquine or chloroquine treatment regimens should be interpreted cautiously. Due to the observational study design, we cannot exclude the possibility of unmeasured confounding factors, although we have reassuringly noted consistency between the primary analysis and the propensity score matched analyses. Nevertheless, a cause-and-effect relationship between drug therapy and survival should not be inferred. These data do not apply

to the use of any treatment regimen used in the ambulatory, out-of-hospital setting. Randomised clinical trials will be required before any conclusion can be reached regarding benefit or harm of these agents in COVID-19 patients. We also note that although we evaluated the relationship of the drug treatment regimens with the occurrence of ventricular arrhythmias, we did not measure QT intervals, nor did we stratify the arrhythmia pattern (such as torsade de pointes). We also did not establish if the association of increased risk of in-hospital death with use of the drug regimens is linked directly to their cardiovascular risk, nor did we conduct a drug dose-response analysis of the observed risks. Even if these limitations suggest a conservative interpretation of the findings, we believe that the absence of any observed benefit could still represent a reasonable explanation.

In summary, this multinational, observational, real-world study of patients with COVID-19 requiring hospitalisation found that the use of a regimen containing hydroxychloroquine or chloroquine (with or without a macrolide) was associated with no evidence of benefit, but instead was associated with an increase in the risk of ventricular arrhythmias and a greater hazard for in-hospital death with COVID-19. These findings suggest that these drug regimens should not be used outside of clinical trials and urgent confirmation from randomised clinical trials is needed.

Contributors

The study was conceived and designed by MRM and ANP. Acquisition of data and statistical analysis of the data were supervised and performed by SSD. MRM drafted the manuscript and all authors participated in critical revision of the manuscript for important intellectual content. MRM and ANP supervised the study. All authors approved the final manuscript and were responsible for the decision to submit for publication.

Declaration of interests

MRM reports personal fees from Abbott, Medtronic, Janssen, Mesoblast, Portola, Bayer, Baim Institute for Clinical Research, NupulseCV, FineHeart, Leviticus, Roivant, and Triple Gene. SSD is the founder of Surgisphere Corporation. FR has been paid for time spent as a committee member for clinical trials, advisory boards, other forms of consulting, and lectures or presentations; these payments were made directly to the University of Zurich and no personal payments were received in relation to these trials or other activities. ANP declares no competing interests.

Acknowledgments

The development and maintenance of the Surgical Outcomes Collaborative database was funded by Surgisphere Corporation (Chicago, IL, USA). This study was supported by the William Harvey Distinguished Chair in Advanced Cardiovascular Medicine at Brigham and Women's Hospital (Boston, MA, USA). We acknowledge Jide Olayinka (Surgisphere) for their helpful statistical review of the manuscript.

References

- Principi N, Esposito S. Chloroquine or hydroxychloroquine for prophylaxis of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; published online April 17. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30296-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30296-6).
- Perricone C, Triggianese P, Bartoloni E, et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: lessons from COVID-19. *J Autoimmun* 2020; published online April 17. DOI:10.1016/j.jaut.2020.102468.
- Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020; 6: 16.
- Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents* 2020; published online March 12. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
- Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020; published online May 7. DOI:10.1101/2020.04.10.20060558 (preprint).
- Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *J Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020; 49: 215–19.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; published online March 20. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366: 1881–90.
- Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc* 2020; published online April 7. DOI:10.1016/j.mayocp.2020.03.024.
- Peschken CA. Possible consequences of a shortage of hydroxychloroquine for patients with systemic lupus erythematosus amid the COVID-19 pandemic. *J Rheumatol* 2020; published online April 8. DOI:10.3899/jrheum.200395.
- WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when novel COVID-19 disease is suspected: interim guidance. March 13, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf> (accessed April 24, 2020).
- US Food and Drug Administration. Emergency use authorization: coronavirus disease 2019 (COVID-19) EUA information. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#covidtheraapeutics> (accessed May 15, 2020).
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020; 14: 72–73.
- Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. *medRxiv* 2020; published online April 23. DOI:10.1101/2020.04.16.20065920 (preprint).
- Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv* 2020; published online April 14. DOI:10.1101/2020.04.10.20060699 (preprint).
- Traebert M, Dumotier B, Meister L, Hoffmann P, Dominguez-Estevéz M, Suter W. Inhibition of hERG K⁺ currents by antimalarial drugs in stably transfected HEK293 cells. *Eur J Pharmacol* 2004; 484: 41–48.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; published online March 25. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; published online March 27. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol* 2020; published online March 27. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1105.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med* 2020; published online May 1. DOI:10.1056/NEJMoa2007621.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417–18.
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39: 405–07.

- 23 Nakornchai S, Konthiang P. Activity of azithromycin or erythromycin in combination with antimalarial drugs against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* in vitro. *Acta Trop* 2006; **100**: 185–91.
- 24 Lee N, Wong CK, Chan MCW, et al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: a randomized controlled trial. *Antiviral Res* 2017; **144**: 48–56.
- 25 Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; **3**: e208857.
- 26 Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; published online May 1. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1834.
- 27 Lavie CJ, Arena R, Alpert MA, Milani RV, Ventura HO. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity. *Nat Rev Cardiol* 2018; **15**: 45–56.
- 28 Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR, Henry BM, Lippi G. Obesity and outcomes in COVID-19: when an epidemic and pandemic collide. *Mayo Clin Proc* 2020; published online May 19. DOI:10.1016/j.mayocp.2020.05.006.



Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 27.05.2020

GESCHZ 10-2020-73070

WHO stoppt klinische Prüfungen mit Chloroquin / Hydroxychloroquin

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 26.05.20

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Das BfArM hat bisher nur aus der Presse Kenntnis von der Unterbrechung der Rekrutierung des Hydroxychloroquin-Studienarms des WHO-Solidarity-Trials. Die Teilunterbrechung wurde dem BfArM bisher noch nicht vom Sponsor angezeigt. Die Unterbrechung der Rekrutierung durch die WHO erfolgte laut Pressemitteilungen vorsorglich auf der Basis der unlängst publizierten Registerstudie der Autoren Mehra, Desai, Ruschitzka und Patel in der britischen Fachzeitschrift „The Lancet“ (s. Anlage).

In dieser Publikation wurden die Ergebnisse einer multinationalen Registeranalyse aus der Behandlung von COVID-19-Patienten, die mit Hydroxychloroquin (HCQ) oder Chloroquin (CQ) mit oder ohne zusätzliche Gabe von Makrolid-Antibiotika behandelt wurden, veröffentlicht. Die Registerstudie umfasste Daten aus Krankenhausinformationssystemen von 671 Kliniken auf sechs Kontinenten. In der Analyse wurden retrospektiv vier aktiv therapierte Gruppen unterschieden (CQ oder HCQ jeweils in Monotherapie oder jeweils kombiniert mit einem Makrolid-Antibiotikum, CQ+ und HCQ+). Patienten, bei denen eine der vier genannten Behandlungen erst mehr als 48 Stunden nach Diagnosestellung initiiert wurde oder bei denen eine mechanische Beatmung erforderlich wurde, wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten, die Remdesivir erhielten.

Die vier Behandlungsgruppen wurden bezüglich verschiedener Ereignisse (u. a. Tod im Krankenhaus, Auftreten von Arrhythmien einschließlich Kammerflimmern) mit den Patienten verglichen, die keine dieser vier Behandlungsschemata erhielten.

Insgesamt 96.032 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien für die Analyse. 14.888 Patienten wurden mit einem der vier Therapieschemata behandelt (1868 mit CQ, 3783 mit CQ+, 3016 mit HCQ und 6221 mit HCQ+). Die restlichen 81.144 Patienten dienten als Kontrollgruppe.

Insgesamt verstarben in der Analyse 10.698 (11,1 %) aller Patienten. Unter Adjustierung für einige der bekannten Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Body-Mass-Index, vorbestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Lungenerkrankungen, Rauchen, immunsupprimierter Zustand und Schweregrad der Grunderkrankung) verglichen die Autoren die einzelnen Behandlungsgruppen gegen die Kontrollgruppe. Verglichen mit der Krankenhausmortalität der Kontrollgruppe (9,3 %) zeigte sich in der CQ-Gruppe eine Mortalität von 16,4 %, in der HCQ-Gruppe von 18,0 %, in der CQ+-Gruppe von 22,2 % und in der HCQ+-Gruppe von 23,8 %. Das Auftreten von Arrhythmien, das bei 0,3 % der Patienten der Kontrollgruppe beobachtet werden konnte, wurde bei den mit HCQ und CQ behandelten Patienten bei je 6,1 % beobachtet, in Kombination mit einem Makrolid-Antibiotikum fanden sich Arrhythmien bei 6,5 % (CQ+) bzw. 8,1 % (HCQ+). Alle Hazard Ratios im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten hoch signifikante Unterschiede.

Da es sich *nicht* um eine prospektiv geplante und randomisiert durchgeführte Studie handelt, ist die Aussagekraft dieser Analyse limitiert. In der Publikation finden sich insbesondere keine genauen Aufschlüsselungen zu Dosierungen und Behandlungsdauern. Aus den mittleren Dosisangaben war zu entnehmen, dass die Patienten mit relativ hohen Tagesdosen behandelt wurden. So überschritt die *mittlere* Tagesdosis von HCQ mit fast 600 mg die empfohlene zugelassene Tagesdosis von 400 mg. Aus der Standardabweichung der Dosierung in der Publikation ist zu entnehmen, dass diese bei einem Teil der Patienten sogar noch deutlicher überschritten wurde. Darüber hinaus hat die Studie einige weitere wichtige Limitationen, welche auch seitens der EMA in einer internen Analyse aufgezeigt wurden. Besonders kritisch ist anzumerken, dass Analysemethoden unzureichend beschrieben sind und die Datenintegrität nicht überprüft werden kann, da entgegen der üblichen Standards für diese Art von Studien nicht aufgeführt ist wie die Datenquellen validiert wurden und damit derzeit nicht nachvollziehbar ist, auf welche Datenquellen sich die Studie genau bezieht. Die Ergebnisse der Studie sollten daher trotz der hohen Anzahl an eingeschlossenen Patienten vorsichtig interpretiert werden. Die EMA und das BfArM sehen die Studie daher eher als hypothesengenerierend denn als bestätigend an.

Trotz der Limitierungen der Studie, nehmen die europäischen Arzneimittelbehörden die Studie zum Anlass, alle mit HCQ und CQ laufenden klinischen Studien erneut zu bewerten und teilweise die Rekrutierung der HCQ/CQ-Arme in Analogie zum WHO-Solidarity-Trial zu unterbrechen. Das BfArM wird dazu heute (27. Mai) eine Telefonkonferenz mit den Tübinger Sponsorvertretern der HCQ-Studien führen, eine Anhörung der übrigen Sponsoren von klinischen Prüfungen mit HCQ in Deutschland ist in Vorbereitung. In Deutschland laufen derzeit weder klinischen Prüfungen mit CQ noch klinische Prüfungen mit HCQ in Kombination mit einem Makrolid-Antibiotikum. Die Anwendung von Hydroxychloroquin im Rahmen prospektiver klinischer Prüfungen erfolgt in Deutschland unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen, beispielsweise regelmäßigen EKG-Kontrollen, um frühzeitig Sicherheitssignale erfassen zu können.

Interessanterweise hat das Data Monitoring Board (DMC) der RECOVERY-Studie, die der WHO-Solidarity-Studie sehr ähnlich ist, nach einer aktuellen Zwischenauswertung mit Daten bis zum 23. Mai keinen Grund für einen Rekrutierungsstopp gesehen. Insbesondere merkte der Co-Chair des DMCs an, dass die 28-Tage Mortalität im RECOVERY-Trial deutlich niedriger sei als in der von Mehra et al. publizierten Registeranalyse. Das DMC empfiehlt den RECOVERY-Trial unverändert fortzuführen ([https://www.recoverytrial.net/files/professional-downloads/2020_05_24-recovery-dmc-letter .pdf](https://www.recoverytrial.net/files/professional-downloads/2020_05_24-recovery-dmc-letter.pdf)) . Die Ergebnisse dieser Studie mit mehr als 10.000 Teilnehmern und etwa 1.500 HCQ-Patienten werden für die Nutzen-Risiko-Bewertung von HCQ dringend benötigt.

Obwohl sich aus den Sicherheitsberichtserstattungen der derzeit in Deutschland laufenden klinischen Prüfungen mit HCQ, die das BfArM bereits schon vor mehreren Wochen für alle mit HCQ in Deutschland durchgeführten Studien beauftragt hatte, derzeit kein klares Signal einer erhöhten Mortalität ergibt, nimmt das BfArM die Publikation zum Anlass, die Sponsoren dieser klinischen Prüfungen in Bezug auf die publizierten Ergebnisse der Registeranalyse von Mehra et al. anzuhören.

Ebenso hat das BfArM bereits vor mehreren Wochen vor dem Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen bei Anwendung von HCQ zur Behandlung von COVID-19 gewarnt und die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu kardialen Nebenwirkungen in den Handreichungen zu HCQ zum Off-Label Use in individuellen Heilversuchen bei COVID-19 verschärft. Das BfArM wird die Handreichung zu HCQ auf seiner Homepage weiter kritisch überarbeiten und vor dem Off-Label Use außerhalb klinischer Prüfungen noch deutlicher warnen. Auch die EMA beabsichtigt zeitnah eine entsprechende Publikation.

i.V. K.B.

Prof. Dr. Karl Broich



Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL

+49 (0)228 99 307-3219

FAX

+49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL

leitung@bfarm.de

INTERNET

www.bfarm.de

Bonn, 27.05.2020

GESCHZ

10-2020-73070

WHO stoppt klinische Prüfungen mit Chloroquin / Hydroxychloroquin

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 26.05.20

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Das BfArM hat bisher nur aus der Presse Kenntnis von der Unterbrechung der Rekrutierung des Hydroxychloroquin-Studienarms des WHO-Solidarity-Trials. Die Teilunterbrechung wurde dem BfArM bisher noch nicht vom Sponsor angezeigt. Die Unterbrechung der Rekrutierung durch die WHO erfolgte laut Pressemitteilungen vorsorglich auf der Basis der unlängst publizierten Registerstudie der Autoren Mehra, Desai, Ruschitzka und Patel in der britischen Fachzeitschrift „The Lancet“ (s. Anlage).

In dieser Publikation wurden die Ergebnisse einer multinationalen Registeranalyse aus der Behandlung von COVID-19-Patienten, die mit Hydroxychloroquin (HCQ) oder Chloroquin (CQ) mit oder ohne zusätzliche Gabe von Makrolid-Antibiotika behandelt wurden, veröffentlicht. Die Registerstudie umfasste Daten aus Krankenhausinformationssystemen von 671 Kliniken auf sechs Kontinenten. In der Analyse wurden retrospektiv vier aktiv therapierte Gruppen unterschieden (CQ oder HCQ jeweils in Monotherapie oder jeweils kombiniert mit einem Makrolid-Antibiotikum, CQ+ und HCQ+). Patienten, bei denen eine der vier genannten Behandlungen erst mehr als 48 Stunden nach Diagnosestellung initiiert wurde oder bei denen eine mechanische Beatmung erforderlich wurde, wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten, die Remdesivir erhielten.

Die vier Behandlungsgruppen wurden bezüglich verschiedener Ereignisse (u. a. Tod im Krankenhaus, Auftreten von Arrhythmien einschließlich Kammerflimmern) mit den Patienten verglichen, die keine dieser vier Behandlungsschemata erhielten.

Insgesamt 96.032 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien für die Analyse. 14.888 Patienten wurden mit einem der vier Therapieschemata behandelt (1868 mit CQ, 3783 mit CQ+, 3016 mit HCQ und 6221 mit HCQ+). Die restlichen 81.144 Patienten dienten als Kontrollgruppe.

Insgesamt verstarben in der Analyse 10.698 (11,1 %) aller Patienten. Unter Adjustierung für einige der bekannten Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Body-Mass-Index, vorbestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Lungenerkrankungen, Rauchen, immunsupprimierter Zustand und Schweregrad der Grunderkrankung) verglichen die Autoren die einzelnen Behandlungsgruppen gegen die Kontrollgruppe. Verglichen mit der Krankenhausmortalität der Kontrollgruppe (9,3 %) zeigte sich in der CQ-Gruppe eine Mortalität von 16,4 %, in der HCQ-Gruppe von 18,0 %, in der CQ+-Gruppe von 22,2 % und in der HCQ+-Gruppe von 23,8 %. Das Auftreten von Arrhythmien, das bei 0,3 % der Patienten der Kontrollgruppe beobachtet werden konnte, wurde bei den mit HCQ und CQ behandelten Patienten bei je 6,1 % beobachtet, in Kombination mit einem Makrolid-Antibiotikum fanden sich Arrhythmien bei 6,5 % (CQ+) bzw. 8,1 % (HCQ+). Alle Hazard Ratios im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten hoch signifikante Unterschiede.

Da es sich *nicht* um eine prospektiv geplante und randomisiert durchgeführte Studie handelt, ist die Aussagekraft dieser Analyse limitiert. In der Publikation finden sich insbesondere keine genauen Aufschlüsselungen zu Dosierungen und Behandlungsdauern. Aus den mittleren Dosisangaben war zu entnehmen, dass die Patienten mit relativ hohen Tagesdosen behandelt wurden. So überschritt die *mittlere* Tagesdosis von HCQ mit fast 600 mg die empfohlene zugelassene Tagesdosis von 400 mg. Aus der Standardabweichung der Dosierung in der Publikation ist zu entnehmen, dass diese bei einem Teil der Patienten sogar noch deutlicher überschritten wurde. Darüber hinaus hat die Studie einige weitere wichtige Limitationen, welche auch seitens der EMA in einer internen Analyse aufgezeigt wurden. Besonders kritisch ist anzumerken, dass Analysemethoden unzureichend beschrieben sind und die Datenintegrität nicht überprüft werden kann, da entgegen der üblichen Standards für diese Art von Studien nicht aufgeführt ist wie die Datenquellen validiert wurden und damit derzeit nicht nachvollziehbar ist, auf welche Datenquellen sich die Studie genau bezieht. Die Ergebnisse der Studie sollten daher trotz der hohen Anzahl an eingeschlossenen Patienten vorsichtig interpretiert werden. Die EMA und das BfArM sehen die Studie daher eher als hypothesengenerierend denn als bestätigend an.

Trotz der Limitierungen der Studie, nehmen die europäischen Arzneimittelbehörden die Studie zum Anlass, alle mit HCQ und CQ laufenden klinischen Studien erneut zu bewerten und teilweise die Rekrutierung der HCQ/CQ-Arme in Analogie zum WHO-Solidarity-Trial zu unterbrechen. Das BfArM wird dazu heute (27. Mai) eine Telefonkonferenz mit den Tübinger Sponsorvertretern der HCQ-Studien führen, eine Anhörung der übrigen Sponsoren von klinischen Prüfungen mit HCQ in Deutschland ist in Vorbereitung. In Deutschland laufen derzeit weder klinischen Prüfungen mit CQ noch klinische Prüfungen mit HCQ in Kombination mit einem Makrolid-Antibiotikum. Die Anwendung von Hydroxychloroquin im Rahmen prospektiver klinischer Prüfungen erfolgt in Deutschland unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen, beispielsweise regelmäßigen EKG-Kontrollen, um frühzeitig Sicherheitssignale erfassen zu können.

Interessanterweise hat das Data Monitoring Board (DMC) der RECOVERY-Studie, die der WHO-Solidarity-Studie sehr ähnlich ist, nach einer aktuellen Zwischenauswertung mit Daten bis zum 23. Mai keinen Grund für einen Rekrutierungsstopp gesehen. Insbesondere merkte der Co-Chair des DMCs an, dass die 28-Tage Mortalität im RECOVERY-Trial deutlich niedriger sei als in der von Mehra et al. publizierten Registeranalyse. Das DMC empfiehlt den RECOVERY-Trial unverändert fortzuführen ([https://www.recoverytrial.net/files/professional-downloads/2020_05_24-recovery-dmc-letter .pdf](https://www.recoverytrial.net/files/professional-downloads/2020_05_24-recovery-dmc-letter.pdf)) . Die Ergebnisse dieser Studie mit mehr als 10.000 Teilnehmern und etwa 1.500 HCQ-Patienten werden für die Nutzen-Risiko-Bewertung von HCQ dringend benötigt.

Obwohl sich aus den Sicherheitsberichtserstattungen der derzeit in Deutschland laufenden klinischen Prüfungen mit HCQ, die das BfArM bereits schon vor mehreren Wochen für alle mit HCQ in Deutschland durchgeführten Studien beauftragt hatte, derzeit kein klares Signal einer erhöhten Mortalität ergibt, nimmt das BfArM die Publikation zum Anlass, die Sponsoren dieser klinischen Prüfungen in Bezug auf die publizierten Ergebnisse der Registeranalyse von Mehra et al. anzuhören.

Ebenso hat das BfArM bereits vor mehreren Wochen vor dem Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen bei Anwendung von HCQ zur Behandlung von COVID-19 gewarnt und die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu kardialen Nebenwirkungen in den Handreichungen zu HCQ zum Off-Label Use in individuellen Heilversuchen bei COVID-19 verschärft. Das BfArM wird die Handreichung zu HCQ auf seiner Homepage weiter kritisch überarbeiten und vor dem Off-Label Use außerhalb klinischer Prüfungen noch deutlicher warnen. Auch die EMA beabsichtigt zeitnah eine entsprechende Publikation.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
CC: <32@bfarm.de>; 65 <65@bfarm.de>; 6 BfArM
<6@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 01.04.2020 17:08:17
Betreff: Bericht: "Widersprüchliche Angaben der BAuA zur Reinheit
von EtOH zur Herstellung von Desinfektionsmitteln"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 01.04.2020

GESCHZ 3.01-2020-61280

Widersprüchliche Angaben der BAuA zur Reinheit von EtOH zur Herstellung von Desinfektionsmitteln

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 30.03.2020

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Die BAuA-Allgemeinverfügung zur Zulassung 2-Propanol-haltiger, 1-Propanol-haltiger und Ethanol-haltiger Biozidprodukte zur hygienischen Händedesinfektion vom 13.03.2020 bezieht sich ausschließlich auf Biozidprodukte und nicht auf Arzneimittel. Das BfArM ist nicht für die Bewertung der Qualität von Biozidprodukten zuständig und kann hier lediglich eine **unverbindliche Einschätzung** der vorgelegten Analysenzertifikate geben. Die endgültige Bewertung der Qualität der angehängten Analysezertifikate muss durch die BAuA erfolgen.

Das BfArM schätzt die vorgelegten Analysenzertifikate wie folgt ein:

Aus dem Analysenzertifikat von **Currenta** geht hervor, dass der Ethanol-Gehalt der untersuchten Probe 72,1 % (w/w) betrug und dass die Verunreinigung Methanol in einer Konzentration von weniger als 5 % (w/2) enthalten war. Angaben zu weiteren Verunreinigungen sind in dem Analysenzertifikat nicht aufgeführt. Es liegt keine Bestätigung vor, dass der Restgehalt aus Wasser besteht. Unterlagen zu den CMR-Stoffen fehlen.

In dem Analysenzertifikat von **Weihenstephan** zu einer Alkoholprobe mit 71 % „Alkohol“ (Ethanol) werden detaillierte Angaben zum Verunreinigungsprofil gemacht. Zu einer Reihe von Verunreinigungen wird plausibel belegt, dass es sich um Stoffe handelt, die dem Bieraroma entstammen. Aus den weiteren Untersuchungen zu höheren aliphatischen Alkoholen und leichtflüchtigen Estern ergibt sich kein Hinweis auf CMR-Stoffe. Aus dem Methanol-Gehalt mit 0,0031 % (w/v) lassen sich keine Bedenken für eine Anwendung zur Händedesinfektion ableiten. Es ist nicht auszuschließen, dass der Alkohol durch diese Begleitstoffe einen Eigengeruch aufweisen kann.

Aus dem Prüfbericht der **Versuchs- und Lehranstalt für Brauerei Berlin** vom 11.2.2013 zu einer Probe mit 82,29 % Ethanol (v/v) geht Herkunft und Gewinnungsart des Ethanols nicht hervor. Aus dem Bericht geht nicht hervor, ob das angewendete Prüfverfahren zur Untersuchung der Probe auf CMR-Substanzen wie Benzol und anderen Aromaten geeignet ist.

Aus dem Anhang "**Analyse Entalk**" geht nicht hervor, was für eine Probe untersucht wurde (Ethanol?), weiterhin fehlen Angaben zu Herkunft und Gewinnungsart der Probe. Weiterhin geht aus diesem Anhang nicht hervor, ob das angewendete Prüfverfahren zur Untersuchung der Probe auf CMR-Substanzen wie Benzol und anderen Aromaten geeignet ist. Ferner fehlen Angaben zu weiteren Verunreinigungen, die für Ethanol bekannt sind wie Methanol und Acetaldehyd.

Aus dem Anhang "**Ethanolanalyse**" mit Untersuchungsergebnissen vom 02.12.2019 geht nicht hervor, was für eine Probe untersucht wurde (Ethanol?), weiterhin fehlen Angaben zu Herkunft und Gewinnungsart der Probe. Weiterhin geht aus diesem Anhang nicht hervor, ob das angewendete Prüfverfahren zur Untersuchung der Probe auf CMR-Substanzen wie Benzol und anderen Aromaten geeignet ist. Ferner fehlen Angaben zu weiteren Verunreinigungen, die für Ethanol bekannt sind, wie Methanol.

Bei einer Gewinnung aus Steinobstdestillaten könnte bei CMR-Stoffen auch eine Untersuchung bezüglich Ethylcarbamat von Interesse sein, da dieser Stoff von der IARC als wahrscheinlich krebserregend eingestuft wurde, weiterhin eine Untersuchung auf Cyanide.

Insgesamt lassen diese Anhänge aus fachlicher Sicht daher keine weitere Bewertung über die Eignung der zugehörigen Materialien zu.

Die sonst in den Apotheken üblicherweise hergestellten Ethanol-Wasser-Gemische nach DAB werden aus [Ethanol 96 % (V/V) Ph. Eur.] hergestellt. Es ist anzumerken, dass dieser Ethanol 96 % nicht die Verunreinigungen in der Menge enthalten darf, wie sie im Zertifikat der **Technischen Universität München** vom 30.11.06 ausgewiesen sind. Wenn jedoch der Hinweis auf die Durchschnittswerte in µg für Vollbiere für diese Verunreinigungen zutreffend ist, sollte dies für eine Händedesinfektion keine Rolle spielen.

Da vor dem Hintergrund der Verknappung der Materialien nicht ausgeschlossen werden kann, dass solche Produkte auch anders als nur zur hygienischen Händedesinfektion verwendet werden, ist wichtig festzuhalten, dass eine Sterilfiltration bei der Herstellung aller Voraussicht nach fehlen wird und somit Sporen nicht sicher entfernt werden (vgl. dazu Kommentar zur Monographie Ethanol 96 % der Ph.Eur.). Zur Entfernung von Sporen in der Ethanol/Wasser-Gemisch-70%-Formulierung der BAuA, die kein Wasserstoffperoxid enthält, ist eine Filtration durch einen 0,22 µm-Filter (Sterilgrad-Filter) zur Sporenentfernung angebracht.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 01.04.2020

GESCHZ 3.01-2020-61280

Widersprüchliche Angaben der BAuA zur Reinheit von EtOH zur Herstellung von Desinfektionsmitteln

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 30.03.2020

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Die BAuA-Allgemeinverfügung zur Zulassung 2-Propanol-haltiger, 1-Propanol-haltiger und Ethanol-haltiger Biozidprodukte zur hygienischen Händedesinfektion vom 13.03.2020 bezieht sich ausschließlich auf Biozidprodukte und nicht auf Arzneimittel. Das BfArM ist nicht für die Bewertung der Qualität von Biozidprodukten zuständig und kann hier lediglich eine **unverbindliche Einschätzung** der vorgelegten Analysenzertifikate geben. Die endgültige Bewertung der Qualität der angehängten Analysezertifikate muss durch die BAuA erfolgen.

Das BfArM schätzt die vorgelegten Analysenzertifikate wie folgt ein:

Aus dem Analysenzertifikat von **Currenta** geht hervor, dass der Ethanol-Gehalt der untersuchten Probe 72,1 % (w/w) betrug und dass die Verunreinigung Methanol in einer Konzentration von weniger als 5 % (w/2) enthalten war. Angaben zu weiteren Verunreinigungen sind in dem Analysenzertifikat nicht aufgeführt. Es liegt keine Bestätigung vor, dass der Restgehalt aus Wasser besteht. Unterlagen zu den CMR-Stoffen fehlen.

In dem Analysenzertifikat von **Weihenstephan** zu einer Alkoholprobe mit 71 % „Alkohol“ (Ethanol) werden detaillierte Angaben zum Verunreinigungsprofil gemacht. Zu einer Reihe von Verunreinigungen wird plausibel belegt, dass es sich um Stoffe handelt, die dem Bieraroma entstammen. Aus den weiteren Untersuchungen zu höheren aliphatischen Alkoholen und leichtflüchtigen Estern ergibt sich kein Hinweis auf CMR-Stoffe. Aus dem Methanol-Gehalt mit 0,0031 % (w/v) lassen sich keine Bedenken für eine Anwendung zur Händedesinfektion ableiten. Es ist nicht auszuschließen, dass der Alkohol durch diese Begleitstoffe einen Eigengeruch aufweisen kann.

Aus dem Prüfbericht der **Versuchs- und Lehranstalt für Brauerei Berlin** vom 11.2.2013 zu einer Probe mit 82,29 % Ethanol (v/v) geht Herkunft und Gewinnungsart des Ethanols nicht hervor. Aus dem Bericht geht nicht hervor, ob das angewendete Prüfverfahren zur Untersuchung der Probe auf CMR-Substanzen wie Benzol und anderen Aromaten geeignet ist.

Aus dem Anhang "**Analyse Entalk**" geht nicht hervor, was für eine Probe untersucht wurde (Ethanol?), weiterhin fehlen Angaben zu Herkunft und Gewinnungsart der Probe. Weiterhin geht aus diesem Anhang nicht hervor, ob das angewendete Prüfverfahren zur Untersuchung der Probe auf CMR-Substanzen wie Benzol und anderen Aromaten geeignet ist. Ferner fehlen Angaben zu weiteren Verunreinigungen, die für Ethanol bekannt sind wie Methanol und Acetaldehyd.

Aus dem Anhang "**Ethanolanalyse**" mit Untersuchungsergebnissen vom 02.12.2019 geht nicht hervor, was für eine Probe untersucht wurde (Ethanol?), weiterhin fehlen Angaben zu Herkunft und Gewinnungsart der Probe. Weiterhin geht aus diesem Anhang nicht hervor, ob das angewendete Prüfverfahren zur Untersuchung der Probe auf CMR-Substanzen wie Benzol und anderen Aromaten geeignet ist. Ferner fehlen Angaben zu weiteren Verunreinigungen, die für Ethanol bekannt sind, wie Methanol.

Bei einer Gewinnung aus Steinobstdestillaten könnte bei CMR-Stoffen auch eine Untersuchung bezüglich Ethylcarbamat von Interesse sein, da dieser Stoff von der IARC als wahrscheinlich krebserregend eingestuft wurde, weiterhin eine Untersuchung auf Cyanide.

Insgesamt lassen diese Anhänge aus fachlicher Sicht daher keine weitere Bewertung über die Eignung der zugehörigen Materialien zu.

Die sonst in den Apotheken üblicherweise hergestellten Ethanol-Wasser-Gemische nach DAB werden aus [Ethanol 96 % (V/V) Ph. Eur.] hergestellt. Es ist anzumerken, dass dieser Ethanol 96 % nicht die Verunreinigungen in der Menge enthalten darf, wie sie im Zertifikat der **Technischen Universität München** vom 30.11.06 ausgewiesen sind. Wenn jedoch der Hinweis auf die Durchschnittswerte in µg für Vollbiere für diese Verunreinigungen zutreffend ist, sollte dies für eine Händedesinfektion keine Rolle spielen.

Da vor dem Hintergrund der Verknappung der Materialien nicht ausgeschlossen werden kann, dass solche Produkte auch anders als nur zur hygienischen Händedesinfektion verwendet werden, ist wichtig festzuhalten, dass eine Sterilfiltration bei der Herstellung aller Voraussicht nach fehlen wird und somit Sporen nicht sicher entfernt werden (vgl. dazu Kommentar zur Monographie Ethanol 96 % der Ph.Eur.). Zur Entfernung von Sporen in der Ethanol/Wasser-Gemisch-70%-Formulierung der BAuA, die kein Wasserstoffperoxid enthält, ist eine Filtration durch einen 0,22 µm-Filter (Sterilgrad-Filter) zur Sporenentfernung angebracht.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
CC: <11@bmg.bund.de>; 1 BMG <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 13.12.2021 14:16:19
Betreff: Bericht: "Wirksamkeit Lagevrio®, Paxlovid® Omikron-Variante"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 13.12.2021

GESCHZ 33.02-2021-62140

Wirksamkeit Lagevrio®, Paxlovid® Omikron-Variante

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 10.12.21

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

Zu Ihrer Bitte bezüglich der Einschätzung zur Wirksamkeit von Lagevrio® der Fa. MSD und Paxlovid® der Fa. Pfizer gegen die Omikron-Variante von Sars-CoV-2 berichten wir wie folgt.

Hierzu gibt es keine verlässlichen Daten. Es ist gerade in der COVID-19 European Task Force angedacht worden, ein Statement in die Texte von Lagevrio® und Paxlovid® aufzunehmen, dass bisher keine verlässlichen Daten zur Wirksamkeit gegen Omikron vorliegen. Das BfArM würde dem zustimmen. Sofern das BfArM eine FI oder CfS zu Lagevrio publizieren soll, würden wir eine entsprechende Information ergänzen. Wir würden diese Information hingegen nicht in die Patienteninformation / Hinweise für den Anwender aufnehmen.

Die Firmen MSD und Pfizer sind bereits aufgefordert worden, Daten zur Wirksamkeit gegen Omikron zu generieren. Sobald wir neue, verlässliche Informationen haben, werden wir diese berichten.

Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 13.12.2021

GESCHZ 33.02-2021-62140

Wirksamkeit Lagevrio®, Paxlovid® Omikron-Variante

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 10.12.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

Zu Ihrer Bitte bezüglich der Einschätzung zur Wirksamkeit von Lagevrio® der Fa. MSD und Paxlovid® der Fa. Pfizer gegen die Omikron-Variante von Sars-CoV-2 berichten wir wie folgt.

Hierzu gibt es keine verlässlichen Daten. Es ist gerade in der COVID-19 European Task Force angedacht worden, ein Statement in die Texte von Lagevrio® und Paxlovid® aufzunehmen, dass bisher keine verlässlichen Daten zur Wirksamkeit gegen Omikron vorliegen. Das BfArM würde dem zustimmen. Sofern das BfArM eine FI oder CfS zu Lagevrio publizieren soll, würden wir eine entsprechende Information ergänzen. Wir würden diese Information hingegen nicht in die Patienteninformation / Hinweise für den Anwender aufnehmen.

Die Firmen MSD und Pfizer sind bereits aufgefordert worden, Daten zur Wirksamkeit gegen Omikron zu generieren. Sobald wir neue, verlässliche Informationen haben, werden wir diese berichten.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 6 BfArM <6@bfarm.de>; 3 BfArM
CC: <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 01.04.2020 16:59:35
Betreff: Bericht: "Wirkstoff Carrimycin - COVID-19 - clinical research
on the application of Carrimycin in treating COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 01.04.2020

GESCHZ 6-2020-61373

Wirkstoff Carrimycin - COVID-19 - clinical research on the application of Carrimycin in treating COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 31.03.20

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zum Wirkstoff Carrimycin finden sich keine Einträge in der internationalen wissenschaftlichen Literaturdatenbank PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Im Patentindex des Europäischen Patentamtes findet sich ein Eintrag mit dem Titel „Carrimycin zur Behandlung von Mycobacterium-Tuberculosis-Infektion“. Auch im US-amerikanischen Patentregister findet sich ein entsprechender Eintrag zu Carrimycin in der Indikation „Tuberkulose“.

Nach Angaben im vorliegenden, anonym verfassten, vorläufigen Analyse-Report vom 23.03.2020 sei Carrimycin ein in China entwickeltes und 2019 dort zugelassenes Makrolid-Antibiotikum. Der Analyse-Report beschreibt nach eigenen Angaben die Ergebnisse der im internationalen Studienregister unter der Nummer [NCT04286503](#) registrierten klinischen Studie. Der Report beschreibt die Studie als offene, nicht-kontrollierte dreiarmlige-Studie, wobei sich die Arme lediglich in der Behandlungsdauer in Abhängigkeit vom Schweregrad der COVID-19-Erkrankung unterscheiden.

Als Einschlusskriterium wird berichtet, dass Patienten im Alter von 18-75 Jahren eingeschlossen worden seien, die gemäß der 5. Auflage der chinesischen Behandlungsleitlinien als COVID-19-Patienten diagnostiziert worden waren, entsprechend dieser Leitlinien zuvor über 7-10 Tage mit antiviralen Medikamenten einschließlich Lopinavir/Ritonavir oder Arbidol oder Interferon/Ribavirin behandelt worden waren und die entweder weiterhin positiv auf SARS-CoV-2-RNA getestet worden waren oder die, nach zuvor dann negativem Virusnachweis, im weiteren Verlauf wieder positiv im Rachenabstrich getestet worden seien.

Ja nach Schwere der Erkrankung, die im Report nicht definiert ist, seien die Patienten oral mit 400 mg Carrimycin einmal täglich über 7, 10 oder 14 Tage behandelt worden. Als primäre Zielgrößen seien der Anteil der Patienten mit negativem Virusnachweis im Rachenabstrich nach 3, 7 und 14 Tagen nach Behandlungsende, die Zeit bis zum Abklingen des Fiebers und die „Pulmonary inflammation resolution time“ im HR-CT ermittelt worden. Als sekundäre Zielgrößen werden die Beschreibung der klinischen Symptome sowie Nebenwirkungen, Veränderungen in den radiologischen Lungenbefunden an den Tagen 7-10 und 14 im Vergleich zum Ausgangsbefund und die Hospitalisierungsdauer sowie Mortalität angegeben.

Von den 55 Patienten seien 6 leicht erkrankt, 41 mittelschwer, 5 schwer und 3 Patienten kritisch erkrankt gewesen. Eine Zuordnung der vier Schweregrade auf die drei Behandlungsarme wird nicht angegeben. Alle 55 Patienten hätten nach 15 Tagen einen negativen Virustest aufgewiesen, bei 52 der 55 Patienten sei der Test nach sieben Tagen Behandlung, und bei 33 Patienten bereits nach 3-tägiger Behandlung negativ gewesen. Es folgen weitere Analysen zur Korrelation des Schweregrades und der Zeitdauer der Viruselimination sowie der entzündlichen Veränderungen im CT und der Zeitdauer der Viruselimination. Der Report schlussfolgert, dass Carrimycin in der Lage sei, eine rasche und wirksame Elimination des Coronavirus zu bewirken.

Bewertung

Die Darstellung der Ergebnisse ist insgesamt unvollständig, es werden weitgehend nur als positiv wahrgenommene Veränderungen berichtet. Es finden sich viele Anzeichen einer systematischen Verzerrung. Die Art der Auswertung, die Darstellung der Studienergebnisse und das Design der Studie sind vollkommen ungeeignet, eine Aussage zur Wirksamkeit von Carrimycin in der Behandlung von an COVID-19 erkrankten Patienten zu treffen. Alle gefundenen Ergebnisse sind auch ohne den Einsatz von Carrimycin erklärbar und können auch als protrahierter klinischer Verlauf aufgetreten sein. Da Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der Erkrankung unterschiedlich lange mit Carrimycin behandelt wurden, kann auch keine Aussage zu einem möglicherweise (kumulativen) Dosis-Wirkungs-Effekt getroffen werden. Durch das Fehlen jeglicher Kontrolle lässt das Design der Studie keinerlei Rückschluss auf den klinischen Effekt von Carrimycin bei COVID-19 zu. Der Schlussfolgerung des Reports kann aus wissenschaftlicher Sicht anhand der präsentierten Daten nicht gefolgt werden.

Auf der Basis dieser Daten wird vom Einsatz von Carrimycin bei Patienten mit COVID-19 unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung abgeraten.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 01.04.2020

GESCHZ 6-2020-61373

Wirkstoff Carrimycin - COVID-19 - clinical research on the application of Carrimycin in treating COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 31.03.20

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zum Wirkstoff Carrimycin finden sich keine Einträge in der internationalen wissenschaftlichen Literaturdatenbank PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Im Patentindex des Europäischen Patentamtes findet sich ein Eintrag mit dem Titel „Carrimycin zur Behandlung von Mycobacterium-Tuberculosis-Infektion“. Auch im US-amerikanischen Patentregister findet sich ein entsprechender Eintrag zu Carrimycin in der Indikation „Tuberkulose“.

Nach Angaben im vorliegenden, anonym verfassten, vorläufigen Analyse-Report vom 23.03.2020 sei Carrimycin ein in China entwickeltes und 2019 dort zugelassenes Makrolid-Antibiotikum. Der Analyse-Report beschreibt nach eigenen Angaben die Ergebnisse der im internationalen Studienregister unter der Nummer [NCT04286503](#) registrierten klinischen Studie. Der Report beschreibt die Studie als offene, nicht-kontrollierte dreiarmlige-Studie, wobei sich die Arme lediglich in der Behandlungsdauer in Abhängigkeit vom Schweregrad der COVID-19-Erkrankung unterscheiden.

Als Einschlusskriterium wird berichtet, dass Patienten im Alter von 18-75 Jahren eingeschlossen worden seien, die gemäß der 5. Auflage der chinesischen Behandlungsleitlinien als COVID-19-Patienten diagnostiziert worden waren, entsprechend dieser Leitlinien zuvor über 7-10 Tage mit antiviralen Medikamenten einschließlich Lopinavir/Ritonavir oder Arbidol oder Interferon/Ribavirin behandelt worden waren und die entweder weiterhin positiv auf SARS-CoV-2-RNA getestet worden waren oder die, nach zuvor dann negativem Virusnachweis, im weiteren Verlauf wieder positiv im Rachenabstrich getestet worden seien. Je nach Schwere der Erkrankung, die im Report nicht definiert ist, seien die Patienten oral mit

400 mg Carrimycin einmal täglich über 7, 10 oder 14 Tage behandelt worden. Als primäre Zielgrößen seien der Anteil der Patienten mit negativem Virusnachweis im Rachenabstrich nach 3, 7 und 14 Tagen nach Behandlungsende, die Zeit bis zum Abklingen des Fiebers und die „Pulmonary inflammation resolution time“ im HR-CT ermittelt worden. Als sekundäre Zielgrößen werden die Beschreibung der klinischen Symptome sowie Nebenwirkungen, Veränderungen in den radiologischen Lungenbefunden an den Tagen 7-10 und 14 im Vergleich zum Ausgangsbefund und die Hospitalisierungsdauer sowie Mortalität angegeben.

Von den 55 Patienten seien 6 leicht erkrankt, 41 mittelschwer, 5 schwer und 3 Patienten kritisch erkrankt gewesen. Eine Zuordnung der vier Schweregrade auf die drei Behandlungsarme wird nicht angegeben. Alle 55 Patienten hätten nach 15 Tagen einen negativen Virustest aufgewiesen, bei 52 der 55 Patienten sei der Test nach sieben Tagen Behandlung, und bei 33 Patienten bereits nach 3-tägiger Behandlung negativ gewesen. Es folgen weitere Analysen zur Korrelation des Schweregrades und der Zeitdauer der Viruselimination sowie der entzündlichen Veränderungen im CT und der Zeitdauer der Viruselimination. Der Report schlussfolgert, dass Carrimycin in der Lage sei, eine rasche und wirksame Elimination des Coronavirus zu bewirken.

Bewertung

Die Darstellung der Ergebnisse ist insgesamt unvollständig, es werden weitgehend nur als positiv wahrgenommene Veränderungen berichtet. Es finden sich viele Anzeichen einer systematischen Verzerrung. Die Art der Auswertung, die Darstellung der Studienergebnisse und das Design der Studie sind vollkommen ungeeignet, eine Aussage zur Wirksamkeit von Carrimycin in der Behandlung von an COVID-19 erkrankten Patienten zu treffen. Alle gefundenen Ergebnisse sind auch ohne den Einsatz von Carrimycin erklärbar und können auch als protrahierter klinischer Verlauf aufgetreten sein. Da Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der Erkrankung unterschiedlich lange mit Carrimycin behandelt wurden, kann auch keine Aussage zu einem möglicherweise (kumulativen) Dosis-Wirkungs-Effekt getroffen werden. Durch das Fehlen jeglicher Kontrolle lässt das Design der Studie keinerlei Rückschluss auf den klinischen Effekt von Carrimycin bei COVID-19 zu. Der Schlussfolgerung des Reports kann aus wissenschaftlicher Sicht anhand der präsentierten Daten nicht gefolgt werden.

Auf der Basis dieser Daten wird vom Einsatz von Carrimycin bei Patienten mit COVID-19 unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung abgeraten.

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
CC: <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>; 10.3
<10.3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 06.05.2021 15:37:24
Betreff: Bericht: "Wirkstoff MP1032 (Metriopharm bei COVID-19),
Bürgerschreiben Hirschochs"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 06.05.2021

GESCHZ 10-2021-21133

Wirkstoff MP1032 (Metriopharm bei COVID-19), Bürgerschreiben Hirschochs

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 03.05.2021

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Das Arzneimittel MP1032 ist dem BfArM aus drei beantragten klinischen Prüfungen bekannt. Neben einer initialen Erstanwendungsstudie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von MP1032 an Gesunden wurden noch zwei weitere klinische Prüfungen der Phase II in der Indikation chronische Plaque-Psoriasis vom Sponsor MetrioPharm AG beantragt und durch das BfArM genehmigt.

In einer Publikation im *International Journal of Molecular Science* von November 2020 wurde für MP1032 ein antiviraler Effekt gegen SARS-CoV-2 und ein potentiell antiinflammatorischer Effekt in Zellmodellen beschrieben¹. Insgesamt befindet sich das Produkt jedoch noch in einer sehr frühen Entwicklungsphase. Es finden sich weder Einträge zu klinischen Prüfungen mit MP1032 bei SARS-CoV-2-Infektionen in der Datenbank „clinicaltrials.gov“ noch wurden in dieser Indikation Anträge auf wissenschaftliche Beratung oder Genehmigung einer klinischen Prüfung beim BfArM gestellt.

Prof. Dr. Karl Broich

¹ <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/22/8803>



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 06.05.2021

GESCHZ 10-2021-21133

Wirkstoff MP1032 (Metriopharm bei COVID-19), Bürgerschreiben Hirschochs

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114 BMG vom 03.05.2021

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Das Arzneimittel MP1032 ist dem BfArM aus drei beantragten klinischen Prüfungen bekannt. Neben einer initialen Erstanwendungsstudie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von MP1032 an Gesunden wurden noch zwei weitere klinische Prüfungen der Phase II in der Indikation chronische Plaque-Psoriasis vom Sponsor MetrioPharm AG beantragt und durch das BfArM genehmigt.

In einer Publikation im *International Journal of Molecular Science* von November 2020 wurde für MP1032 ein antiviraler Effekt gegen SARS-CoV-2 und ein potentiell antiinflammatorischer Effekt in Zellmodellen beschrieben¹. Insgesamt befindet sich das Produkt jedoch noch in einer sehr frühen Entwicklungsphase. Es finden sich weder Einträge zu klinischen Prüfungen mit MP1032 bei SARS-CoV-2-Infektionen in der Datenbank „clinicaltrials.gov“ noch wurden in dieser Indikation Anträge auf wissenschaftliche Beratung oder Genehmigung einer klinischen Prüfung beim BfArM gestellt.

Prof. Dr. Karl Broich

¹ <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/22/8803>

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <117@bmg.bund.de>
CC: 11 BMG <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 10 BfArM
<10@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
<32@bfarm.de>
Gesendet am: 08.03.2021 19:14:19
Betreff: Bericht: "Zuarbeit Förderprogramm BMBF"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß

Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 08.03.2021

GESCHZ 10-2021-8692

Zuarbeit Förderprogramm BMBF

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 11 BMG vom 05.03.21

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Mit Erlass vom 5. März 2021 bitten Sie um Aktualisierung der bereits von uns im Januar 2021 erstellten Berichte zur Förderung der Entwicklung von aussichtsreichen Arzneimitteln zur Behandlung von COVID-19, die sich in einer fortgeschrittenen klinischen Entwicklung (klinische Phase III) befinden, sowie um Kontaktdaten der Ansprechpartner.

Im Anhang befindet sich die erbetene aktualisierte Liste aussichtsreicher Arzneimittelkandidaten für die Therapie von COVID-19, die sich in klinischen Phase 3 Studien befinden.

Aus wissenschaftlich-regulatorischer Sicht sind weiterhin in der Gesamtschau der bisher verfügbaren Daten die Substanzen MK7710 (CD24Fc), MK4482 und SGN001 als förderwürdig zu nennen. Weitere Kandidaten werden derzeit nicht als förderungswürdig im Sinne des Erlasses gewertet, da sie sich entweder noch in früheren Stadien / Phase 2 Studien (z. B. ATR-002) befinden oder zwar in Phase 3 Studien getestet werden, aber aus Sicht des BfArM nicht als aussichtsreiche Kandidaten eingeschätzt werden. Weiterhin ist eine Förderungswürdigkeit nach Einschätzung des BfArM auch nicht gegeben, wenn die derzeit verfügbaren Produktionskapazitäten, insbesondere bei repurposed drugs, nicht erkennen lassen, dass es durch den Einsatz bei COVID-19 Patienten zu einer Verknappung kommen könnte.

Zu den drei als aussichtsreich bewerteten Substanzen sind insbesondere folgende neuere Erkenntnisse zu berichten. Entsprechende Links zu Studienergebnissen sind, soweit vorhanden, in der Anlage eingefügt.

MK7110 (ehemals SACCOVID, CD24Fc):

Die Zwischenanalyse der Daten der Phase 3 Studie (NCT04317040) zu MK7110 zeigte vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich Sicherheit und therapeutischer Wirksamkeit. Laut Ergebnissen dieser Zwischenauswertung hatten Patienten, die MK7110 erhielten, eine 60 % bessere Chance, eine klinische Genesung zu erreichen, als Patienten, die Placebo erhielten. Die mediane Zeit bis zur Genesung betrug bei den mit MK7110 behandelten Patienten sechs Tage im Vergleich zu zehn Tagen in der Placebogruppe. Darüber hinaus sei das Risiko für Tod oder Atemstillstand um mehr als 50 % reduziert. Am 12. März 2021 werden die vollständigen Studiendaten der Phase 3 Studie von MK7110 der European Task Force (ETF) der EMA vorgestellt. In einer ersten vorläufigen Einschätzung bewertet das BfArM die Daten weiterhin als vielversprechend. Die Firma MSD hat bei der U.S. Food and Drug Administration (FDA) einen Antrag auf Notfallgenehmigung/Notfallzulassung (Emergency Use Authorization, EUA) für MK7110 gestellt.

MK4482 (Molnupiravir):

Die Firma MSD berichtete mittels Pressemitteilung über die Ergebnisse eines sekundären Endpunkts aus der Phase-2a-Studie, die eine Verkürzung der Zeit (Tage) bis zur Negativität der infektiösen Virusisolierung in nasopharyngealen Abstrichen von Teilnehmern mit symptomatischer SARS-CoV-2-Infektion zeigte. An Tag fünf wurde von einer Reduktion der positiven Viruskulturen bei Probanden, die Molnupiravir (alle Dosen) erhielten, im Vergleich zu Placebo: 0 % (0/47) für Molnupiravir und 24 % (6/25) für Placebo, berichtet ($p=0,001$). Die Ergebnisse sind bisher nur als Pressemitteilung verfügbar und können daher nicht weiter bewertet werden. Die Phase 3 Studie zu MK4482 läuft, Ergebnisse wurden bisher nicht berichtet.

SGN001:

In einer Phase 2 Studie hatten Patienten, die SNG001 erhielten, eine größere Chance auf Besserung und erholten sich schneller von der SARS-CoV-2-Infektion als Patienten, die ein Placebo erhielten. Patienten, die SNG001 erhielten, hatten eine größere Chance auf eine Verbesserung auf der OSCI-Skala (Odds Ratio 2,32 [95 % CI 1,07-5,04]; $p=0,033$) an Tag 15 oder 16 und hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit als Patienten, die Placebo erhielten, während der Behandlung einen OSCI-Score von 1 (keine Einschränkung der Aktivitäten) zu erreichen (Hazard Ratio 2,19 [95 % CI 1,03-4,69]; $p=0,043$). Die Phase 3 Studie zu SGN001 läuft, Ergebnisse wurden bisher nicht berichtet.

Darüber hinaus wurde SGN001 laut verschiedener Pressemitteilung in die ACTIV-2 Studie aufgenommen^{1,2}. In diesen *Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines* (ACTIV) – Studien des National Institutes of Health (NIH) werden über adaptive Studienprotokolle vielversprechende COVID-19-Therapeutika priorisiert getestet.



Prof. Dr. Karl Broich

¹ <https://www.nih.gov/research-training/medical-research-initiatives/activ/covid-19-therapeutics-prioritized-testing-clinical-trials>

² <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/01/25/2163173/0/en/Synairgen-announces-inclusion-of-its-inhaled-interferon-beta-treatment-in-US-NIH-ACTIV-2-trial-in-COVID-19-outpatients.html>



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 08.03.2021

GESCHZ 10-2021-8692

Zuarbeit Förderprogramm BMBF

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 11 BMG vom 05.03.21

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Mit Erlass vom 5. März 2021 bitten Sie um Aktualisierung der bereits von uns im Januar 2021 erstellten Berichte zur Förderung der Entwicklung von aussichtsreichen Arzneimitteln zur Behandlung von COVID-19, die sich in einer fortgeschrittenen klinischen Entwicklung (klinische Phase III) befinden, sowie um Kontaktdaten der Ansprechpartner.

Im Anhang befindet sich die erbetene aktualisierte Liste aussichtsreicher Arzneimittelkandidaten für die Therapie von COVID-19, die sich in klinischen Phase 3 Studien befinden.

Aus wissenschaftlich-regulatorischer Sicht sind weiterhin in der Gesamtschau der bisher verfügbaren Daten die Substanzen MK7710 (CD24Fc), MK4482 und SGN001 als förderwürdig zu nennen. Weitere Kandidaten werden derzeit nicht als förderungswürdig im Sinne des Erlasses gewertet, da sie sich entweder noch in früheren Stadien / Phase 2 Studien (z. B. ATR-002) befinden oder zwar in Phase 3 Studien getestet werden, aber aus Sicht des BfArM nicht als aussichtsreiche Kandidaten eingeschätzt werden. Weiterhin ist eine Förderungswürdigkeit nach Einschätzung des BfArM auch nicht gegeben, wenn die derzeit verfügbaren Produktionskapazitäten, insbesondere bei repurposed drugs, nicht erkennen lassen, dass es durch den Einsatz bei COVID-19 Patienten zu einer Verknappung kommen könnte.

Zu den drei als aussichtsreich bewerteten Substanzen sind insbesondere folgende neuere Erkenntnisse zu berichten. Entsprechende Links zu Studienergebnissen sind, soweit vorhanden, in der Anlage eingefügt.

MK7110 (ehemals SACCOVID, CD24Fc):

Die Zwischenanalyse der Daten der Phase 3 Studie (NCT04317040) zu MK7110 zeigte vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich Sicherheit und therapeutischer Wirksamkeit. Laut Ergebnissen dieser Zwischenauswertung hatten Patienten, die MK7110 erhielten, eine 60 % bessere Chance, eine klinische Genesung zu erreichen, als Patienten, die Placebo erhielten. Die mediane Zeit bis zur Genesung betrug bei den mit MK7110 behandelten Patienten sechs Tage im Vergleich zu zehn Tagen in der Placebogruppe. Darüber hinaus sei das Risiko für Tod oder Atemstillstand um mehr als 50 % reduziert. Am 12. März 2021 werden die vollständigen Studiendaten der Phase 3 Studie von MK7110 der European Task Force (ETF) der EMA vorgestellt. In einer ersten vorläufigen Einschätzung bewertet das BfArM die Daten weiterhin als vielversprechend. Die Firma MSD hat bei der U.S. Food and Drug Administration (FDA) einen Antrag auf Notfallgenehmigung/Notfallzulassung (Emergency Use Authorization, EUA) für MK7110 gestellt.

MK4482 (Molnupiravir):

Die Firma MSD berichtete mittels Pressemitteilung über die Ergebnisse eines sekundären Endpunkts aus der Phase-2a-Studie, die eine Verkürzung der Zeit (Tage) bis zur Negativität der infektiösen Virusisolierung in nasopharyngealen Abstrichen von Teilnehmern mit symptomatischer SARS-CoV-2-Infektion zeigte. Am Tag fünf wurde von einer Reduktion der positiven Viruskulturen bei Probanden, die Molnupiravir (alle Dosen) erhielten, im Vergleich zu Placebo: 0 % (0/47) für Molnupiravir und 24 % (6/25) für Placebo, berichtet ($p=0,001$). Die Ergebnisse sind bisher nur als Pressemitteilung verfügbar und können daher nicht weiter bewertet werden. Die Phase 3 Studie zu MK4482 läuft, Ergebnisse wurden bisher nicht berichtet.

SGN001:

In einer Phase 2 Studie hatten Patienten, die SNG001 erhielten, eine größere Chance auf Besserung und erholten sich schneller von der SARS-CoV-2-Infektion als Patienten, die ein Placebo erhielten. Patienten, die SNG001 erhielten, hatten eine größere Chance auf eine Verbesserung auf der OSCI-Skala (Odds Ratio 2,32 [95 % CI 1,07-5,04]; $p=0,033$) an Tag 15 oder 16 und hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit als Patienten, die Placebo erhielten, während der Behandlung einen OSCI-Score von 1 (keine Einschränkung der Aktivitäten) zu erreichen (Hazard Ratio 2,19 [95 % CI 1,03-4,69]; $p=0,043$). Die Phase 3 Studie zu SGN001 läuft, Ergebnisse wurden bisher nicht berichtet.

Darüber hinaus wurde SGN001 laut verschiedener Pressemitteilung in die ACTIV-2 Studie aufgenommen^{1,2}. In diesen *Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines* (ACTIV) – Studien des National Institutes of Health (NIH) werden über adaptive Studienprotokolle vielversprechende COVID-19-Therapeutika priorisiert getestet.

Prof. Dr. Karl Broich

¹ <https://www.nih.gov/research-training/medical-research-initiatives/activ/covid-19-therapeutics-prioritized-testing-clinical-trials>

² <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/01/25/2163173/0/en/Synairgen-announces-inclusion-of-its-inhaled-interferon-beta-treatment-in-US-NIH-ACTIV-2-trial-in-COVID-19-outpatients.html>

Antragsteller	Wirkstoff (Wirkstoffgruppe/ Wirkmechanismus)	Status Klinische Phase 3 Studien bei COVID-19	Link zur Studie / relevanten bisherigen Ergebnissen (min. Phase 2)	Ansprechpartner aus Beratungsverfahren
SynAirgen plc	SNG001(inhaled IFN-β)	Rekrutiert: NCT04732949 NCT04518410	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04518410 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04732949 Ergebnisse: Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, Gabbay FJ, Davies DE, Holgate ST, Ho LP, Clark T, Djukanovic R, Wilkinson TMA; Inhaled Interferon Beta COVID-19 Study Group. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2020 Nov 12. pii: S2213-2600(20)30511-7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30511-7.	Richard Marsden, +44 (0) 23 8051 2800, Richard.Marsden@synairgen.com
OncoImmune / Merck Sharp & Dohme, Inc.	MK7110 (ehemals SACCOVID, CD24Fc) (siglec agonist)	Beendet: NCT04317040	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317040 Ergebnisse: https://www.biospace.com/article/releases/oncoimmune-s-saccovid-cd24fc-exhibits-superb-therapeutic-efficacy-a-potential-breakthrough-in-treating-severe-and-critical-covid-19/	Firma durch Merck Sharp & Dohme, Inc. gekauft / Kontakt siehe unten
Merck Sharp & Dohme, Inc.	Molnupiravir, MK-4482 (antiviral)	Rekrutiert: NCT04575584 NCT04575597	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04575584 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04575597 Ergebnisse: https://www.businesswire.com/news/home/20210305005610/en/Ridgeback-Biotherapeutics-and-Merck-Announce-Preliminary-Findings-from-a-Phase-2a-Trial-of-Investigational-COVID-19-Therapeutic-Molnupiravir	Hildegard Koop, 089 45611133, hildegard_koop@msd.de

Suchstrategie für die Studiensuche:

Suche in US-amerikanischer Studiendatenbank clinicaltrials.gov am 06.03.2021.

Suchbegriffe: "Coronavirus infection" und "COVID19" + "<Wirkstoffname>" + "Phase 3"

(gemäß Bezeichnung in Spalte 2 obenstehender Tabelle)

Für Suche nach Ergebnissen, auch orientierende Internetrecherche (06.03.2021).

Antragsteller	Wirkstoff (Wirkstoffgruppe/ Wirkmechanismus)	Status Klinische Phase 3 Studien bei COVID-19	Link zur Studie / relevanten bisherigen Ergebnissen (min. Phase 2)	Ansprechpartner aus Beratungsverfahren
---------------	---	--	--	--



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 30.07.2021

GESCHZ 3.01-2021-37437

Anfrage Gespräch Abteilungsleiter Müller: Pfizer antivirale Therapeutika COVID-19

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 22.07.21

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nach unserem Kenntnisstand befinden sich zwei Proteaseinhibitoren der Firma Pfizer zur Behandlung von COVID-19 in der klinischen Entwicklung.

1) PF-07304814

PF-07304814 ist ein Prodrug des aktiven Wirkstoffs PF-00835231, welcher an die SARS-CoV2-3CL Protease bindet und dadurch die Replikation des Virus inhibiert. PF-07304814 wird zur intravenösen Anwendung in hospitalisierten COVID-19-Patienten entwickelt. Bisher wurden zwei Phase-1-Studien durchgeführt und abgeschlossen. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 16 Probanden wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik einer einmaligen 24h-Infusion von PF-07304814 untersucht s. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04627532>).

In einer weiteren im Juni 2021 abgeschlossenen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von PF-07304814 nach einmaliger und mehrmaliger Anwendung in 26 Patienten untersucht, die mit milden bis moderaten Symptomen durch SARS-CoV-2 im Krankenhaus behandelt wurden, s. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04535167>).

2) **PF-07321332**

PF-07321332 ist ebenfalls ein Inhibitor der SARS-CoV2-3CL Protease und wird für die orale Anwendung zur ambulanten Behandlung von COVID-19-Patienten entwickelt. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-1-Studie in 78 Gesunden wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und die Pharmakokinetik des Wirkstoffs nach einmaliger und mehrmaliger Anwendung untersucht, s. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04756531>).

Eine Phase 2/3-Studie mit PF-07321332 in Kombination mit Ritonavir ist in ambulanten COVID-19-Patienten mit einer Behandlungsdauer von 5 Tagen geplant, s. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202>). Ritonavir ist ein Inhibitor der HIV-Protease und wird vor allem als pharmakokinetischer Booster in Kombination mit anderen antiviralen Wirkstoffen zur Behandlung von HIV-1 angewendet. Laut ClinicalTrials.gov hat die Rekrutierung von Patienten noch nicht begonnen; das geplante Ende der Studie wird mit Februar 2022 angegeben.

Die Firma Pfizer wurde in den letzten Monaten mehrmals bezüglich des Entwicklungsprogramms für beide Wirkstoffe, insbesondere zu dem Design der pivotalen Studien, von der EMA beraten. Pfizer hat für PF-07321332 im Juli 2021 einen sog. *eligibility request* (Anfrage zur Eignung der Bewertung im zentralen Zulassungsverfahren) eingereicht mit einem beabsichtigten Beginn des rollierenden Bewertungsverfahrens (*rolling review*) am 15.12.2021. Die Einreichung des Zulassungsantrages für PF-07321332 scheint Pfizer für das 2. Quartal 2022 zu planen. Bisher sind dem BfArM keine aussagekräftigen klinischen Daten zu der Substanz bekannt, so dass keine Aussage zu den Erfolgsaussichten eines möglichen Zulassungsantrags getroffen werden kann.

Es befinden sich verschiedene antivirale Wirkstoffe sowie monoklonale Antikörper (in der Zuständigkeit des PEI) in der klinischen Entwicklung. Im Zuständigkeitsbereich des BfArM ist die Entwicklung von Molnupiravir (MK-4482) am weitesten fortgeschritten. Dabei handelt es sich um ein Ribonucleosid-Analogon, welches die RNA-Polymerase von SARS-CoV2 inhibiert. Das Zulassungsverfahren startet voraussichtlich im Oktober 2021. Wie im Bericht vom 28. April 2021 geschildert, schätzt das BfArM die Erfolgsaussichten als ungewiss ein.

Es liegen keine fortgeschrittenen (Phase 2/3) Daten für weitere antiviral wirksame Substanzen in der Zuständigkeit des BfArM vor, die als aussichtsreich für eine Zulassung zur Prophylaxe oder Therapie von COVID-19 bewertet werden könnten.

Klinische Prüfungen in der Zuständigkeit des BfArM mit von der Firma Pfizer entwickelten antiviralen Therapeutika zur Covid-19-Behandlung wurden bzw. werden derzeit in Deutschland nicht durchgeführt.

i.V. K^{...}ß

Prof. Dr. Karl Broich

Von: 32 <32@bfarm.de>
An: [REDACTED]
Gesendet am: 03.11.2023 12:25:22
Betreff: FW: Gemeinsamer Bericht ZEPAl/BfArM zu JPA Remdesivir

From: Leitung
Sent: Friday, November 3, 2023 12:25:21 PM (UTC+01:00) Amsterdam, Berlin, Bern, Rome, Stockholm, Vienna
To: 32
Cc: 3 BfArM
Subject: WG: Gemeinsamer Bericht ZEPAl/BfArM zu JPA Remdesivir

Lieber Herr [REDACTED]

dürfen wir Sie bitten, dies der Vollständigkeit halber mit in den entsprechenden e-GOV Vorgang zu übernehmen?

Vielen Dank!

Viele Grüße
[REDACTED]

P.03
Raum: A1.E6.07
Tel.: 3219

Von: ZEPAl | Headoffice <headoffice@zepai.de>
Gesendet: Freitag, 3. November 2023 11:36
An: [REDACTED] >; 117 BMG
<117@bmg.bund.de>
Cc: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
Betreff: Gemeinsamer Bericht ZEPAl/BfArM zu JPA Remdesivir

Sehr geehrte [REDACTED],

im Anhang finden Sie einen Bericht von BfArM und ZEPAl mit Stellungnahmen zum JPA für Remdesivir/Veklury.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag
[REDACTED]

Persönlicher Referent der ZEPAI-Leitung
Personal Assistant to ZEPAI Director

ZEPAI

Zentrum für Pandemie-Impfstoffe und -Therapeutika
Center for Pandemic Vaccines and Therapeutics

Paul-Ehrlich-Institut

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Federal Institute for Vaccines and Biomedicines
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen

Phone [REDACTED]

E-Mail [REDACTED]

www.zepai.de

Das Paul-Ehrlich-Institut ist eine Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.
The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health.





Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Paul-Ehrlich-Institut

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

**An die Ländervertreterinnen für
JPA-Verfahren**

Ministerium für Arbeit, Gesundheit
und Soziales
des Landes Nordrhein-Westfalen
Referat für Infektionsschutz, Hygi-
ene, Krebserkrankungen

Freie und Hansestadt Hamburg
Sozialbehörde -
Amt für Gesundheit

Per E-Mail an: 117@bmgi.bund.de;

Prof. Dr. I. Bekeredjian-Ding
Komm. Leitung des ZEPAI am PEI

Ansprechpartner/in BfArM:	
Ansprechpartner/in ZEPAI:	
TEL BfArM	+49 (0)228 99 307-3388
TEL ZEPAI	+49 (0)610377-9240

Bonn/ Langen, 03.11.23

Betreff: *Stellungnahmen des ZEPAI und BfArM zur HERA JPA-Anfrage Remdesivir/Handelsname Veklury® /Weitergabe dieses Berichts an die Bundesländer*

Am 24.10.23 erfolgte durch die EU KOM/HERA eine Aufforderung zur Interessensbekundung an einem neuen EU JPA-Verfahren für Remdesivir/Handelsname Veklury® an die MS, da der aktuelle EU Rahmenvertrag HERA-2022-NP-0001 mit Gilead Sciences am 18.01.24 ausläuft.

Die Remdesivir (Veklury®)-Beschaffungshistorie des Bundes

Bisher hat das BMG insgesamt 156.176 DSF Remdesivir (Veklury®) des pharmazeutischen Unternehmers (pU) Gilead Sciences im Rahmen eines JPA-Verfahrens über die KOM zentral beschafft. Die Arzneimittel sind vollständig an ausgewählte Apotheken von Universitätskliniken und Behandlungszentren des *Ständigen Arbeitskreises der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger* (STAKOB) verteilt worden. Die Arzneimittel wurden zwischen Oktober 2020 und März 2021 an den Bund ausgeliefert und bis Mitte 2021 vollständig an die Stern- und Satellitenapotheken ausgeliefert. Den Stern- und Satellitenapo-

theiken wurden ab diesem Zeitpunkt Übersichten zu gemeldeten Restbeständen innerhalb ihres Apothekennetzwerkes übermittelt, um Mengen bedarfsgerecht untereinander austauschen zu können.

Am zweiten JPA hat DE aufgrund vorhandener Restbestände und der Tatsache, dass Gilead Sciences in DE das Arzneimittel seit Juli 2021 selbst in Verkehr bringt (seit dem 1. Juni 2021 können Krankenhausapotheken sowie krankenhausversorgende Apotheken Veklury® direkt vom pU beziehen) nicht teilgenommen; dies trifft auch für die dritte Verlängerung des JPA zu (Abfrage Sommer 2022). Abgabemengen aus dem Direktvertrieb der Firma über die Kliniken liegen dem BMG nicht vor.

Einschätzung des ZEPAI zu weiterem JPA für Remdesivir/Veklury®:

Remdesivir/Veklury® ist in Deutschland mittlerweile in der Regelversorgung und kann von den medizinischen Leistungserbringern über den regulären Vertriebsweg beschafft werden.

Laut ZEPAI ergeben sich aus eingehenden Anfragen oder sonstigen Mitteilungen keine Hinweise auf Versorgungsengpässe mit Remdesivir/Veklury® in Deutschland. Es wird empfohlen, nicht an einem weiteren JPA-Verfahren der EU für Remdesivir/Veklury® teilzunehmen, auch um eine mögliche Wettbewerbsverzerrung durch eine zentrale Beschaffung zu vermeiden.

Stellungnahme des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu weiterem JPA für Remdesivir/Veklury®:

Der Bedarf an Remdesivir ist nach Informationen des BfArM weiterhin vorhanden, allerdings liegt er auf deutlich niedrigerem Niveau als in Pandemiezeiten insbesondere im Jahr 2022. Auch die bisher eingegangenen Rückmeldungen aus den STAKOB-Zentren berichten übereinstimmend, dass Remdesivir im Zusammenhang mit COVID-19 zwar weiter eingesetzt wird, aber eher selten. Laut den Quartalsberichten vom Zulassungsinhaber Gilead Sciences ist der Absatz von Veklury® im Laufe des Jahres 2023 um >40% zurückgegangen. Dieser signifikante Rückgang ist vor allem durch die niedrigeren COVID-19-bedingten Hospitalisierungen begründet.

Mit Ausnahme der Phase unmittelbar nach Beginn der SARS-CoV-2 Pandemie wurde kein Mangel an Remdesivir gemeldet. Auch derzeit sind dem BfArM keine Lieferengpässe zum Arzneimittel Veklury® gemeldet. Von Seiten der Fachkreise wurden ebenfalls keine Informationen zu einer reduzierten Verfügbarkeit bekannt gemacht. Pressemeldungen hingegen ist zu entnehmen, dass Gilead Sciences die Produktionszeiten für Remdesivir seit Beginn der Zulassung um ca 20% verkürzen konnte und auch die Produktionsmenge nach oben gefahren hat.

Aktuelle Daten aus dem pharmazeutischen Großhandel oder Apotheken stehen dem BfArM für Remdesivir nicht zur Verfügung, da nur der Direktbezug möglich ist und Remdesivir ausschließlich im Krankenhaus abgesetzt wird.

Basierend auf den vorliegenden Daten sieht das BfArM die Verfügbarkeit von Remdesivir nicht eingeschränkt.

Die Inzidenz der gemeldeten SARS-COV-2 Infektionen ist zurzeit niedrig. Auch bei steigenden Infektionszahlen ist aufgrund der vorhandenen Immunität gegen SARS-CoV-2 in der Allgemeinbevölkerung und den deutlich selteneren schwerwiegenden Verläufen einer Infektion mit den aktuell zirkulierenden Varianten kein dramatischer Anstieg des Bedarfs an Remdesivir zu erwarten.

Die zukünftig geplanten Bezugswege und der Vertrieb von Remdesivir sind dem BfArM nicht bekannt, allerdings sollte nach hiesiger Einschätzung der Bedarf an Remdesivir zur Behandlung COVID-19 über die normalen Bezugswege zu decken sein.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass Remdesivir aufgrund von Hinweisen auf Wirksamkeit gegen andere Viren, z. B. gegen Ebola und RSV, Relevanz für eine strategische Bevorratung / "medical counter measure" haben könnte.

Mit freundlichen Grüßen

A solid black rectangular box used to redact the signature of the official.

Von:

[REDACTED]

[REDACTED]

Gesendet am:

05.03.2020 09:34:02

Betreff:

Fwd: Bevorratung von Arzneimitteln wegen Corona-Epidemie_2020-03-03_cv.docx

War so von P freigegeben.

[REDACTED]

Von meinem iPhone gesendet

Anfang der weitergeleiteten Nachricht:

Von: "[REDACTED]@bfarm.de>

Datum: 4. März 2020 um 18:07:18 MEZ

An: "114@bmg.bund.de" <114@bmg.bund.de>

Kopie: Leitung <Leitung@bfarm.de>, "[REDACTED]"

[REDACTED]

Betreff: Bevorratung von Arzneimitteln wegen Corona-Epidemie_2020-03-03_cv.docx

[REDACTED],

anbei übersende ich den aktuellen Stand unserer Analyse zu einer möglichen Beschaffung von Arzneimitteln.

Viele Grüße

[REDACTED]

Anfrage des BMG zur möglichen Bevorratung von Arzneimitteln zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer Corona-Infektion und/oder einer assoziierten bakteriellen Superinfektion.

Zur Sicherstellung der Arzneimittelversorgung mit Arzneimitteln zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer Corona-Infektion und/oder einer assoziierten bakteriellen Superinfektion wird geprüft, ob eine staatliche Bevorratung eine geeignete Maßnahme darstellen kann.

Hierbei sind im Wesentlichen 5 therapeutische Ansätze zu unterscheiden

1. Arzneimittel mit einer potentiellen Wirkung gegen das Corona-Virus
2. Arzneimittel zur Behandlung einer bakteriellen Superinfektion, hier insb. einer Pneumonie
3. Arzneimittel zur Verhinderung von Endorganschäden
4. Antimykotisch wirksame Arzneimittel
5. Arzneimittel zur rein symptomatischen Behandlung

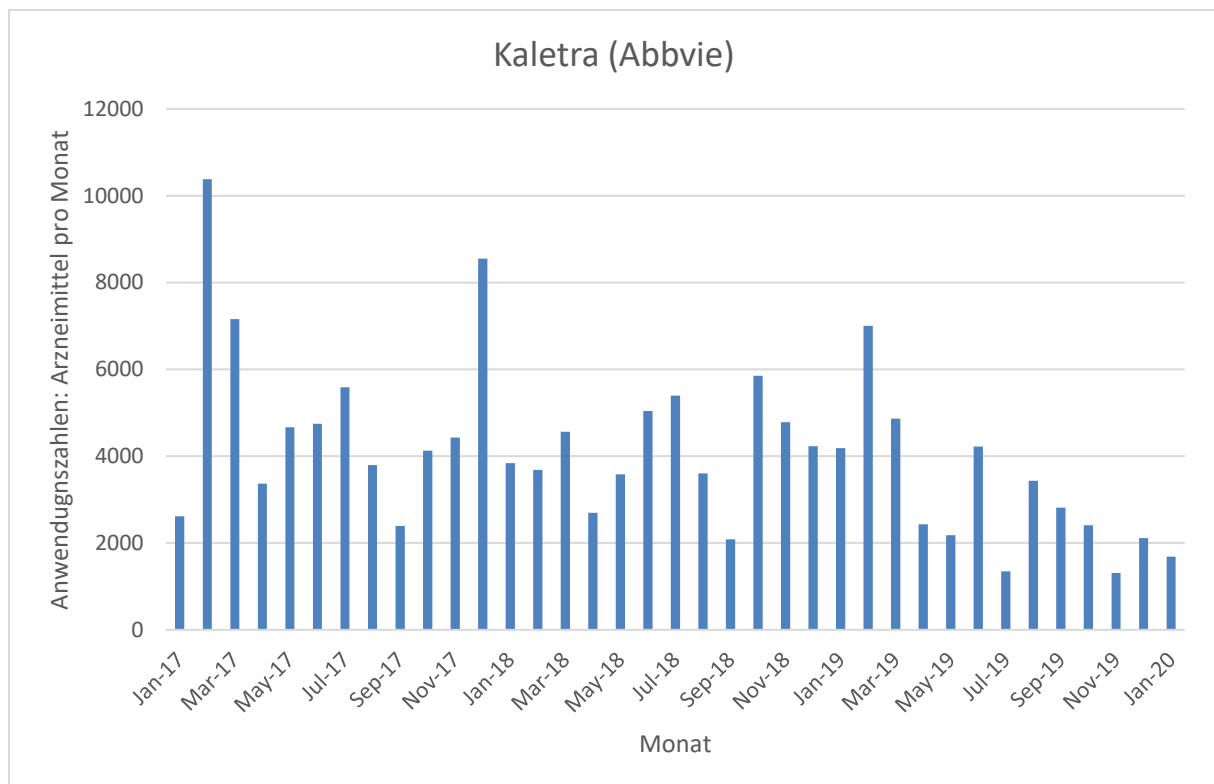
Bei den Ansätzen 2. bis 5. haben wir jeweils den durchschnittlichen Tagesbedarf zur Behandlung von 1000 Patienten angegeben. Dieses gegengerechnet mit der Erfahrung in der Behandlung von Covid-19-Patienten (Dauer, etc.) lässt eine quantitative Einschätzung des möglichen Bedarfs zu.

Zu 1. Arzneimittel mit einer potentiellen Wirkung gegen das Corona-Virus

Wie in dem Bericht vom 02.03.2020 zu Arzneimitteln für den therapeutischen Einsatz gegen das neue Coronavirus 2019-nCoV dargestellt gibt derzeit kein Arzneimittel mit einer gesicherten Wirksamkeit gegen das Corona-Virus. Eine staatliche Bevorratung birgt daher auch das Risiko, dass wenn in den aktuell laufenden klinischen Untersuchungen keine Wirksamkeit belegt werden kann, diese Arzneimittel nicht verbraucht werden könnten.

a) Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)

Für Kaletra gibt es Zulassungen des Originators Abbvie, generische Zulassungen von Accord Healthcare B.V. und Mylan S.A.S., sowie diverse Parallelvertreiber. Gemäß den aktuellen Marktdaten werden die generischen Zulassungen nicht in den Verkehr gebracht. Hintergrund sind noch laufende Patente, die ein Inverkehrbringen erst ab dem 13.03.2027 ermöglichen.



Gemäß den vorliegenden Marktdaten (Stand Januar 2020) hat das Arzneimittel Kaletra in den letzten drei Jahren deutlich an Bedeutung in der therapeutischen Anwendung verloren.

Eine telefonische Anfrage bei Abbvie über frei verfügbare Kontingente ist erfolgt. Die avisierte Rückmeldung steht aber noch aus (Stand 04.03.2020; 12:50 Uhr)

- b) Es gibt eine Vielzahl weiterer Wirkstoffe, denen aktuell eine mögliche Wirksamkeit zugesprochen wird. Allerdings liegen für keinen dieser Wirkstoffe hinreichende Daten für den Beleg der Wirksamkeit und der Sicherheit der Anwendung bei COVID-19 Patienten vor (hier wird auf die Berichte des BfArM spezifisch zu diesem Thema verwiesen). Hierzu gehören Chloroquinphosphat : (Resochin®)....Desweiteren die in Deutschland nicht zugelassenen Wirkstoffe „Remdesivir“ (Gilead; rein experimentell, auch international verfügt es nicht über eine Zulassung) und „Favipiravir“ (Toyama Chemical und unbekannter Hersteller in China); letzteres ist in Japan, Südkorea und China zugelassen. Nach den Informationen des BfArM stehen von diesen Wirkstoffen keine relevanten Kontingente zur Verfügung.

Herr Herzog vom RKI hatte am 03.03.2020 an das BMG folgende Bevorratungsstrategien vorgeschlagen (Auszug aus der E-Mail von Herrn Herzog (s.a. Anlage):

i) wenig Restrisiko bzgl. der Verfügbarkeit von z.B. Remdesivir haben möchten, losgelöst davon, ob die Studien die Wirksamkeit belegen und wie sich die Epidemie weiter entwickelt, dann wäre eine Bevorratung für 3,5 Mio Menschen eine grobe Schätzung. Die Zahl von 3,5 Mio ist wie gesagt keine Vorhersage möglicher schwerer Verläufe beim aktuellen COVID-19-Ausbruch, sondern eine rein hypothetische Zahl zur Entscheidungsfindung, die aufgrund hier vorliegender Erkenntnisse "wenig" Restrisiko übrig lässt.

ii) mehr Restrisiko bereit sind zu tragen, aufgrund der div. Variabilitäten, dann könnten Sie für 350.000 Menschen bevorraten.

iii) viel Restrisiko bereit sind zu tragen, aufgrund der div. Variabilitäten und ggf. möglicher Kosten, dann könnten Sie für 35.000 Menschen bevorraten.

Die Erfahrung hat gezeigt, dass 10er Potenzen hinreichende Stufen sind in der Abwägung von Optionen für Entscheider sind. Darunter wird es aufgrund der Variabilität sonst beliebig. Daraus ergibt sich ii) und iii). Es handelt sich hierbei nicht um Fallzahlen bei einem mittleren, leichten Pandemieverlauf, sondern um Handlungsoptionen mit mehr Restrisiko, basierend auf i).

Zu 2. Arzneimittel zur Behandlung einer bakteriellen Superinfektion, hier insb. einer Pneumonie

Zur Frage einer Bevorratung zur Behandlung einer Pneumonie kämen nach Auffassung des BfArM vor allem Breitbandantibiotika in Betracht, die für die Erstversorgung eingesetzt werden könnten

a) Piperacillin/Tazobactam

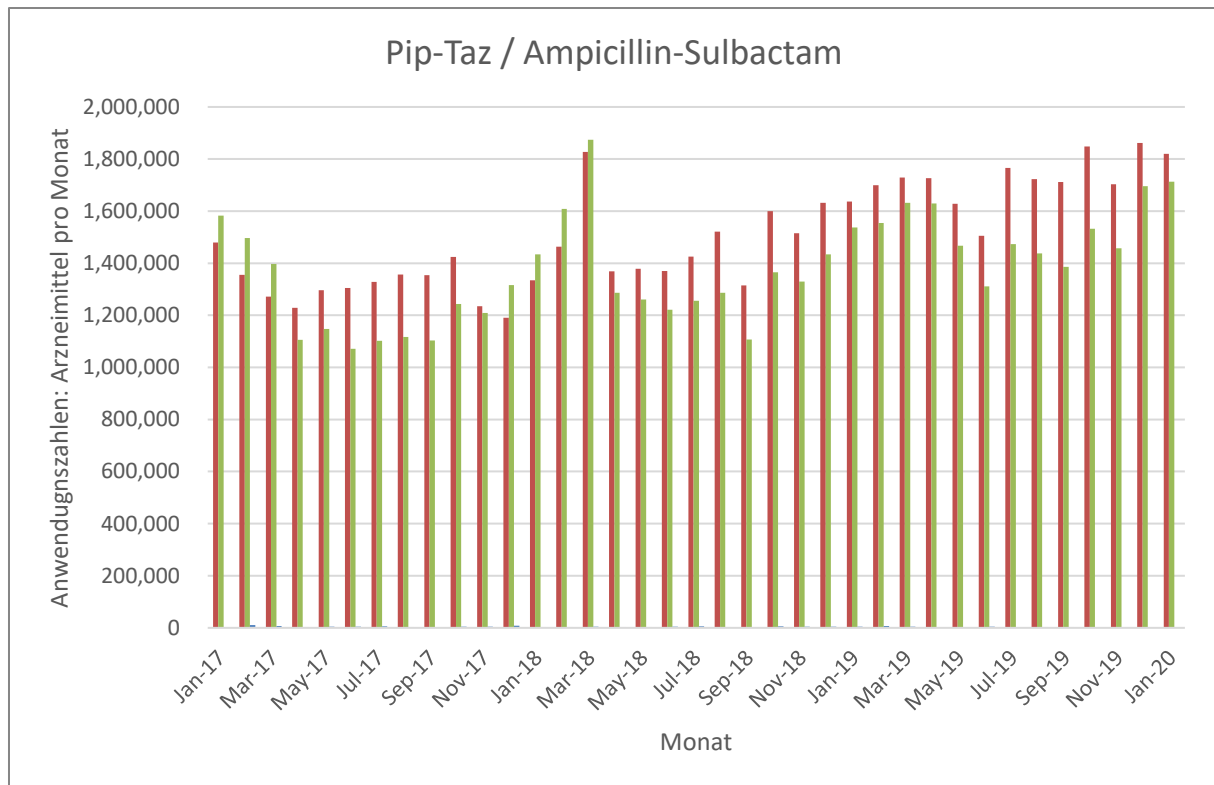
Bei schweren Pneumonien beträgt die empfohlene Dosis 4g Piperacillin/0,5g Tazobactam alle 6 Stunden, also 4 Durchstechflaschen in der Stärke 4g Piperacillin/0,5g Tazobactam pro Tag und Patienten.

Bezogen auf 1000 Patienten wären demnach 4.000 Durchstechflaschen pro Behandlungstag zu beschaffen

b) Ampicillin/Sulbactam

Die empfohlene Dosis beträgt für Erwachsene 0,75 - 3 g Ampicillin/Sulbactam alle 6-8 Stunden. Die Tageshöchstdosis für Erwachsene beträgt 12 g Ampicillin/Sulbactam (entsprechend 8 g Ampicillin und 4 g Sulbactam), also also 4 Durchstechflaschen in der Stärke 2g Ampicillin/1g Sulbactam.

Bezogen auf 1000 Patienten wären demnach 4.000 Durchstechflaschen pro Behandlungstag zu beschaffen.



Beide Wirkstoffkombinationen werden gemäß den vorliegenden Marktdaten im klinischen Bereich im Mittel 1,5 Mio mal pro Monat angewendet. In Abhängigkeit von dem Umfang einer geplanten Bevorratung ist davon auszugehen, dass in Kliniken mehrere 1000 zusätzliche Patienten versorgt werden können.

Für beide Wirkstoffkombinationen gab es in den letzten Jahren versorgungsrelevante Lieferengpässe. Aktuell liegen für beide Wirkstoffkombinationen keine Lieferengpassmeldungen vor. Eine Abfrage bei den wesentlichen Marktteilnehmern hat ergeben, dass für beide Wirkstoffkombinationen kurzfristig keine größeren Kontingente für eine Bevorratung zur Verfügung stehen.

Da eine gezielte antibiotische Behandlung abhängig ist vom dem patientenindividuell identifizierten Bakterium, sollte für spezifisch wirksame antibiotische Wirkstoffe von einer staatlichen Bevorratung Abstand genommen werden.

Zu 3.: Arzneimittel zur Verhinderung von Endorganschäden: Heparine und Niedermolekulare Heparine

Die Antithrombotika Enoxaparin , Heparin und Certoparin kommen im klinischen Bereich als Parenteralia am häufigsten zum Einsatz:

a) Enoxaparin

Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Patienten mit reduzierter Mobilität beträgt die empfohlene Dosis Enoxaparin-Natrium beträgt einmal täglich 4.000 I. E. (40 mg) mittels s.c. Injektion. Die Behandlung mit Enoxaparin-Natrium wird für mindestens 6 bis 14 Tage, unabhängig vom Regenerationsstatus (z. B. Mobilität), verschrieben.

Bezogen auf 1000 Patienten wären demnach 1000 Fertigspritzen (40 mg) pro Behandlungstag zu beschaffen.

b) Heparin

Zur Thromboembolieprophylaxe empfiehlt sich die subkutane Injektion. Hierfür stehen Fertigspritzen mit entsprechender Dosierung zur Verfügung.

Zur Prophylaxe in der nicht-operativen Medizin (z. B. bei längerer Bettlägerigkeit, erhöhter Thromboseneigung des Patienten, Erkrankungen mit erhöhtem Thromboserisiko) werden in Abhängigkeit vom Thromboserisiko in der Regel 5.000 I.E. subkutan alle 8-12 h oder 7.500 I.E. subkutan alle 12 h verabreicht.

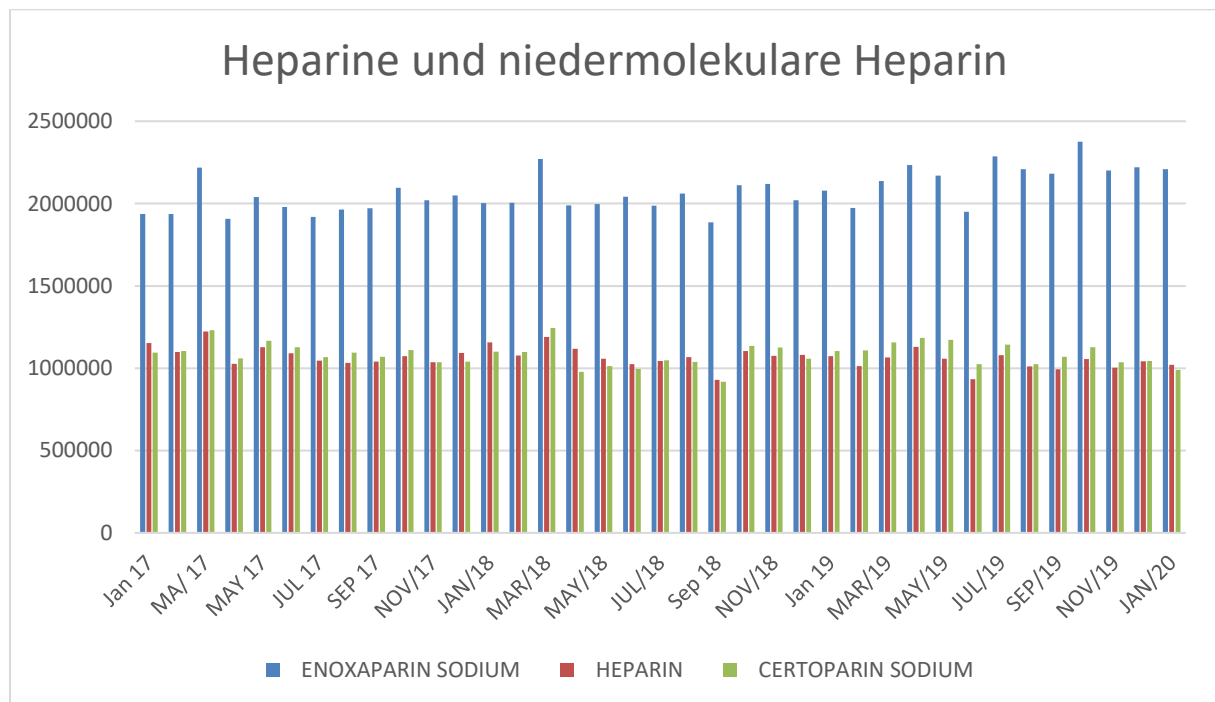
Die Dosierung muss dem Thromboserisiko und dem Aktivitätsgrad des Gerinnungssystems angepasst werden und lässt sich durch Gerinnungskontrollen festlegen.

Bezogen auf 1000 Patienten wären demnach 2000 Fertigspritzen (7500IU) pro Behandlungstag zu beschaffen.

c) Certoparin

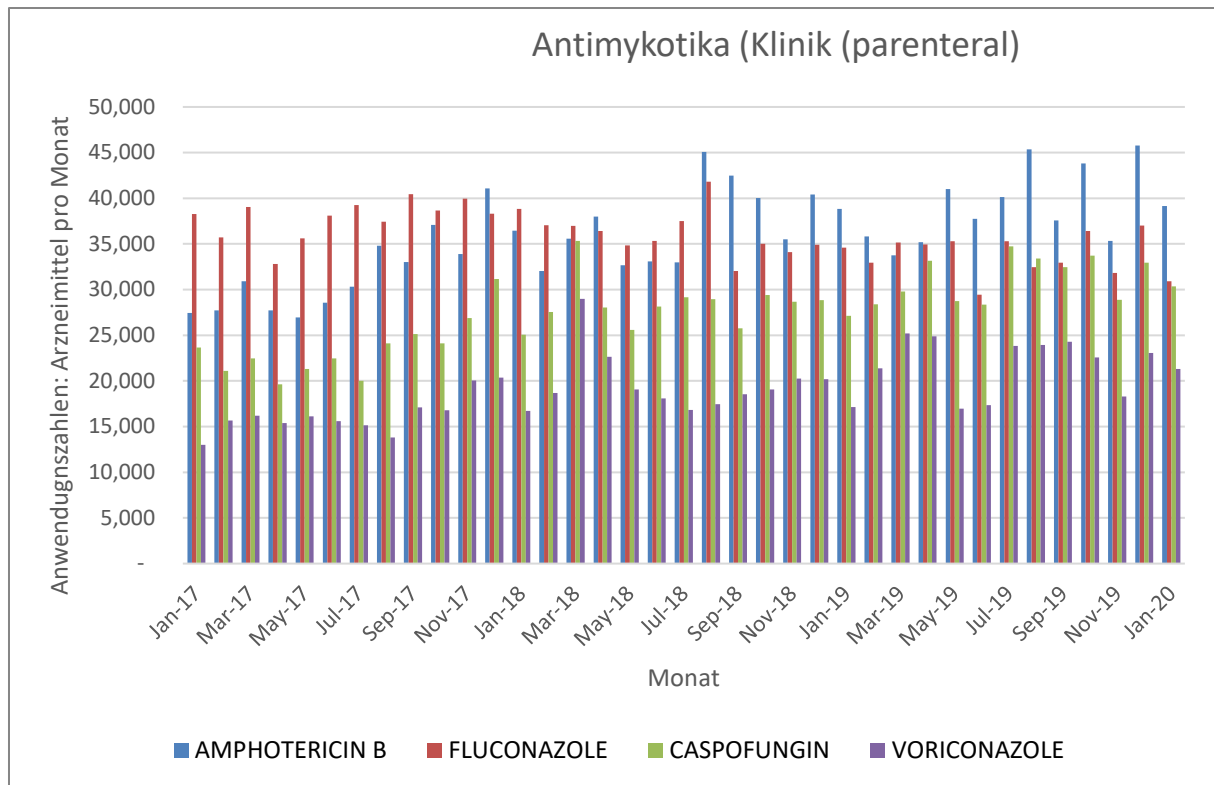
Bei nicht-chirurgischen Patienten sollte zur Thromboseprophylaxe 1-mal täglich 3000 I.E. injiziert werden.

Bezogen auf 1000 Patienten wären demnach 1000 Fertigspritzen (3000 I.E.) pro Behandlungstag zu beschaffen.



Zu 4.: Antimykotisch wirksame Arzneimittel

Bei den antimykotisch wirksamen Arzneimitteln werden in der parenteralen Anwendung Amphotericin B, Fluconazol, Voriconazol und Caspofungin am häufigsten eingesetzt.



Für Amphotericin B und Caspofungin gab es in den vergangenen Jahren gemeldete Lieferengpässe. Für Amphotericin B gibt es auch eine aktuelle Lieferengpassmeldung bis voraussichtlich April 2020.

Für die Mykotika werden hier beispielhaft einige der empfohlenen Wirkstoffe und ihrer üblichen Dosierungsregime gelistet. Der nachstehende Hinweis ist unbedingt zu beachten.

Die empfohlenen täglichen Dosierungen sind wie folgt:

a) Voriconazol (hier aus Vfend® Fachinformation)

Anfangsdosis (innerhalb der ersten 24 Stunden) 6 mg/kg KG alle 12 Stunden; Erhaltungsdosis (nach den ersten 24 Stunden) 4 mg/kg KG zweimal täglich. 1 Durchstechflasche Vfend enthält 200 mg Voriconazol. Abhängig vom klinischen und mykologischen Ansprechen des Patienten sollte die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.

Bezogen auf 1000 Patienten wären demnach 2500 Durchstechflaschen pro Behandlungstag zu beschaffen.

b) Liposomales Amphotericin B (AmBisome®)

Die Behandlung von Mykosen beginnt üblicherweise mit einer Tagesdosis von 1 mg Amphotericin B als AmBisome/kg Körpergewicht, anschließend wird die Dosis schrittweise bis auf 3 mg/kg Körpergewicht gesteigert. Zur Behandlung von Mykosen wird normalerweise eine Gesamtdosis von 1 - 3 g Amphotericin B als AmBisome über 3 - 4 Wochen verteilt angewendet. Die Dosierung von AmBisome muss den individuellen Anforderungen des Patienten angepasst werden. Jede Durchstechflasche enthält als Wirkstoff 50 mg in Liposomen verkapseltes Amphotericin B.

Bezogen auf 1000 Patienten wären demnach 3600 Durchstechflaschen pro Behandlungstag zu beschaffen.

c) Fluconazol

Anfangsdosis: 800 mg an Tag 1; Nachfolgende Dosis: 400 mg einmal täglich. Im Allgemeinen wird empfohlen, die Behandlung bei Candidämien nach der ersten negativen Blutkultur und nach dem Abklingen der Candidämie-Symptome noch für weitere 2 Wochen fortzusetzen. 1 Durchstechflasche mit 200 ml Infusionslösung enthält 400 mg Fluconazol.

Bezogen auf 1000 Patienten wären demnach circa 1072 Durchstechflaschen pro Behandlungstag zu beschaffen.

d) Caspofungin

Die Therapie sollte mit einer Initialdosis von 70 mg am ersten Tag eingeleitet und danach mit 50 mg pro Tag fortgesetzt werden. Für Patienten mit einem Körpergewicht über 80 kg wird nach einer Initialdosis von 70 mg eine Dosis von 70 mg Caspofungin pro Tag empfohlen. Die Dauer der empirischen Therapie sollte sich nach dem klinischen Ansprechen des Patienten richten. Die Therapie sollte bis zu 72 Stunden nach Rückgang der Neutropenie ($ANC \geq 500$) fortgesetzt werden. Patienten mit einer nachgewiesenen Pilzinfektion sollten mindestens 14 Tage behandelt werden, die Behandlung sollte nach Rückgang der Neutropenie und Abklingen der klinischen Symptome mindestens 7 Tage fortgesetzt werden. Eine Durchstechflasche enthält 50 oder 70 mg Caspofungin (als Acetat).

Bezogen auf 1000 Patienten wären demnach 2100 Durchstechflaschen pro Behandlungstag zu beschaffen.

Generell gilt, dass die gezielte antimykotische Therapie vom individuellen klinischen Ansprechen des Patienten abhängt. Eine generelle Empfehlung zur Bevorratung kann daher nicht gegeben werden. Es wird auf die aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften verwiesen.

Zu 5: Arzneimittel zur rein symptomatischen Behandlung

a) Isotonische Infusionslösungen

Zur Bedarfsanalyse der isotonischen Infusionslösungen wurden die vier Produkte betrachtet, die zurzeit in Kliniken in hohem Maße verwendet werden. Es handelt sich dabei um 0,9 %ige Natriumchlorid-Lösung, um Jonosteril und Sterofundin.

i. 0,9 %ige Natriumchlorid-Lösung

0,9 %ige Natriumchlorid-Lösung wird angewendet für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

Für die Dosierung wird ein Volumen gewählt, das dem gewünschten Verdünnungsgrad des Arzneimittels entspricht, für das Isotone Natriumchloridlösung 0,9% als Trägerlösung dienen soll.

Der Bedarf für 1000 Patienten ist nicht einschätzbar, da er davon abhängt, wie viele Arzneimittel er pro Tag verabreicht bekommt, bei dem Natriumchloridlösung 0,9 % als Trägerlösung dient und wie stark der Verdünnungsgrad ist.

Daten hierzu können eventuell Kliniken liefern.

ii. Jonosteril

Jonosteril ist eine isotonische Elektrolytlösung, die im klinischen Betrieb häufig verwendet wird. Die Indikation lautet:

- Flüssigkeits- und Elektrolytersatz bei ausgeglichenem Säuren-Basen-Haushalt und bei bestehender oder drohender Acidose
- kurzfristiger, intravasaler Volumenersatz
- isotone Dehydratation
- hypotone Dehydratation

Maximale Tagesdosis bei intravenöser Anwendung:

Ausgleich von Elektrolyt- und Flüssigkeitsimbalancen, ausgenommen kurzfristiger intravasaler Volumenersatz:

Die maximale Dosis variiert stark mit dem Alter und dem Zustand des Patienten. In der Regel sollte eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg KG und Tag (entsprechend 5,48 mmol Natrium und 0,16 mmol Kalium pro kg KG und Tag) nicht überschritten werden. Ein eventueller Zusatzbedarf an Flüssigkeit oder Kalium sollte individuell ergänzt werden.

Kurzfristiger intravasaler Volumenersatz (bei hohem extrazellulärem Flüssigkeitsverlust):

Die zu applizierende Menge wird ausschließlich von der individuellen klinischen Situation determiniert, daher ist die Festlegung einer Maximaldosierung nicht sinnvoll.

Maximale Tagesdosis bei subkutaner Anwendung:

Die maximale Tagesdosis richtet sich nach dem Bedarf und dem klinischen Zustand des Patienten.

Die übliche Dosis beträgt 500 - 2000 ml pro Tag.

Bis zu 1500 ml können über eine Einstichstelle appliziert werden, bei Mengen darüber wird eine zweite Einstichstelle erforderlich.

Die maximale Tagesdosis beträgt 3000 ml.

Bezogen auf 1000 Patienten wären demnach 3000 l Jonosteril pro Behandlungstag notwendig. Dies entspricht z.B. 300 Polypropylenflaschen bzw. Polyethylenflaschen (10x1000 ml) Jonosteril.

iii. Sterofundin

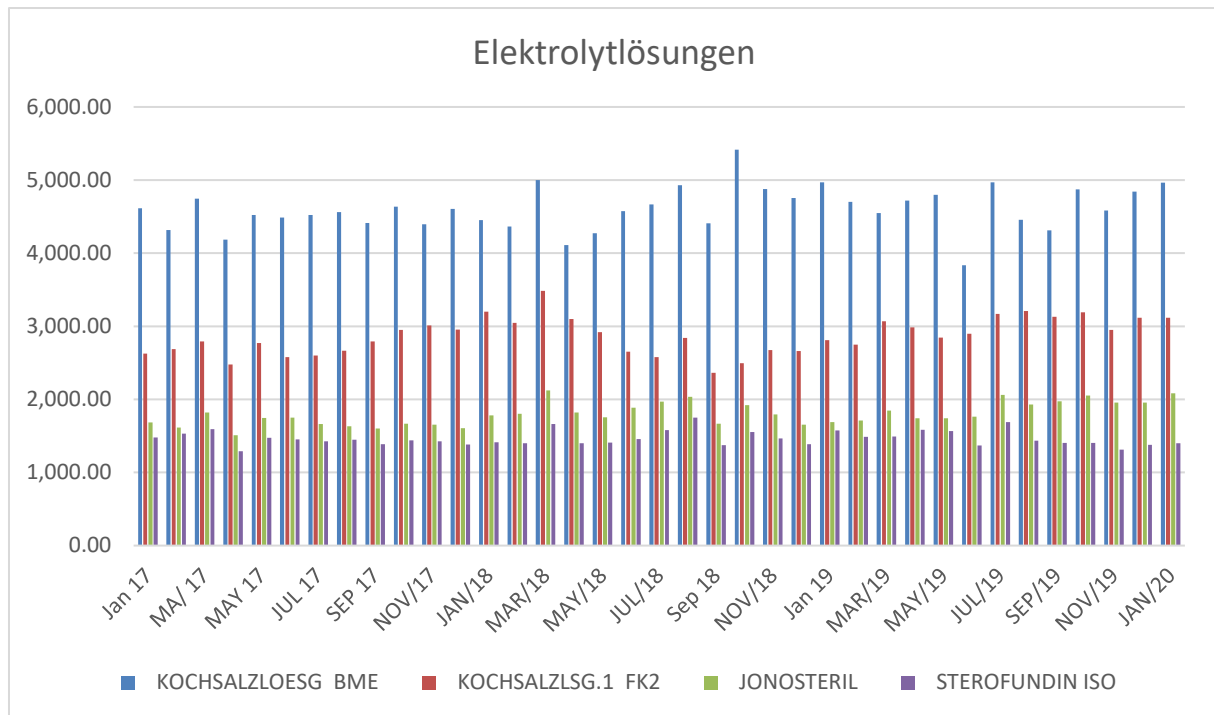
Sterofundin ist eine Elektrolytlösung die zur Substitution extrazellulärer Flüssigkeit bei isotoner Dehydratation und bei bestehender oder drohender Azidose angewendet wird,

Als Dosierung wird empfohlen:

- Jugendliche, Erwachsene und ältere Patienten:

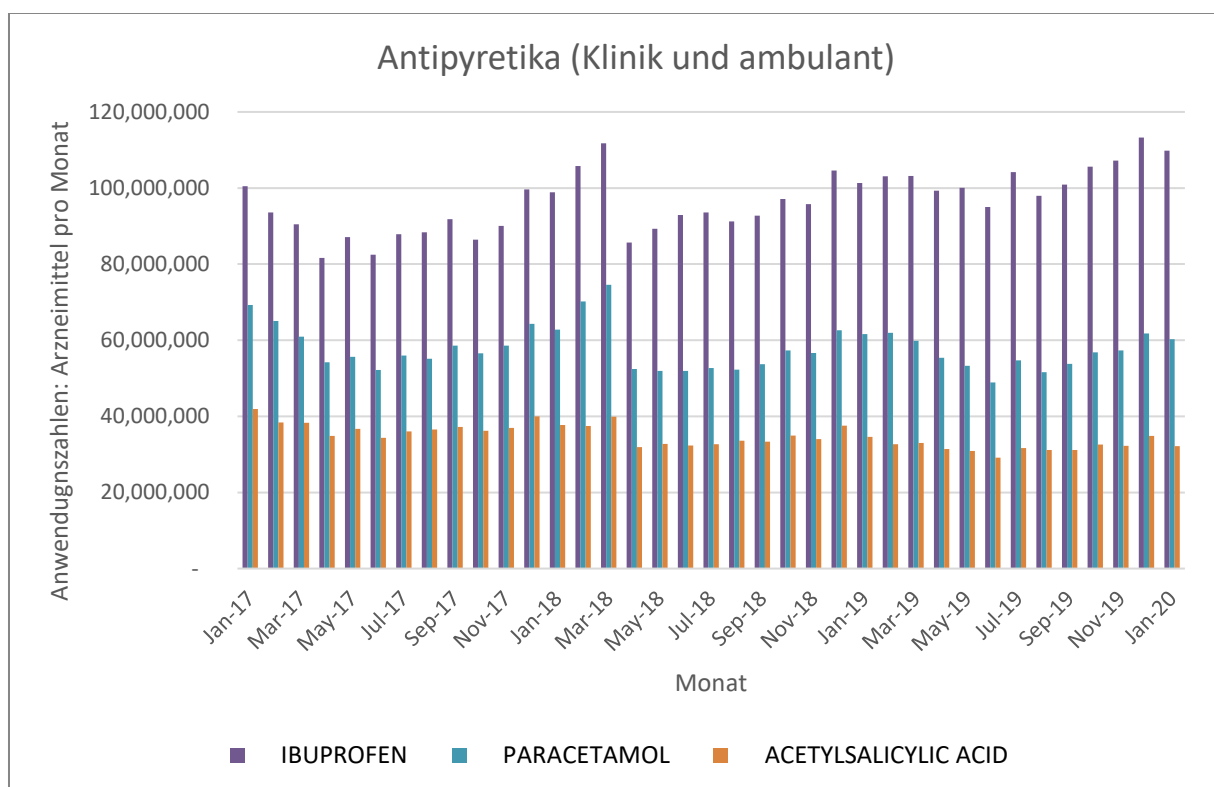
500 ml – 3 l /24 Stunden, entsprechend 1 – 6 mmol Natrium/kg KG/24 Stunden und 0,03 – 0,17 mmol Kalium/kg KG/24 Stunden

Geht man von einem durchschnittlichen Bedarf aus (1,75 l pro Patient), so ergibt sich für 1000 Patienten ein Tagesbedarf von 1750 l. Dies entspricht z.B. 175 Kunststoffbeutel bzw. Polyethylen-Kunststoffflaschen (10x1000 ml) Sterofundin.



b) Antipyretika

Die am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe sind in absteigender Reihenfolge Ibuprofen, Paracetamol und Acetylsalicylsäure



Ibuprofen (400 mg)

Die maximale Tagesdosis beträgt für Erwachsene 3 Tabletten Ibuprofen 400 mg (entsprechend 1200 mg Ibuprofen).

Bezogen auf 1000 Patienten wären demnach 3.000 Tabletten pro Behandlungstag zu beschaffen.

Acetylsalicylsäure (500 mg)

Die maximale Tagesdosis beträgt für Erwachsene 3 – 6 Tabletten (entsprechend 1500 - 3000 mg Acetylsalicylsäure)

Bezogen auf 1000 Patienten wären demnach 6.000 Tabletten pro Behandlungstag zu beschaffen.

Paracetamol (500 mg)

Die maximale Tagesdosis beträgt für Erwachsene 8 Tabletten (entsprechend 4.000 mg Paracetamol).

Bezogen auf 1000 Patienten wären demnach 8.000 Tabletten pro Behandlungstag zu beschaffen.

c) Expektorantien und Antitussiva

Im Klinikbereich kommen vorwiegend Acetylcystein, Ambroxol, Codein und Dihydrocodein als Expektorantien bzw. Antitussiva zum Einsatz.

i. Acetylcystein

Acetylcystein ist indiziert zur sekretolytischen Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen. Es werden auch im klinischen Bereich vorwiegend Brausetabletten eingesetzt. Injektionslösungen stehen auch zur Verfügung. Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren 2-3-mal nehmen täglich 1 Brausetablette (entsprechend 400-600 mg Acetylcystein pro Tag) ein.

Bezogen auf 1000 Patienten wären demnach 1000 Brausetabletten (600 mg) pro Behandlungstag zu beschaffen.

ii. Ambroxol

Ambroxol ist indiziert zur sekretolytischen Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen. Es werden im klinischen Bereich häufig die Darreichungsform Tropfen angewendet.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre

In der Regel werden während der ersten 2-3 Tage 90 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag eingenommen, danach 60 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag eingenommen.

Bezogen auf 1000 Patienten wären demnach 50 Packungen Hustentropfen 100 ml (15mg/ml) pro Behandlungstag zu beschaffen.

iii. Codein

Codein ist injiziert bei symptomatischer Therapie von Reizhusten (unproduktiver, trockener Husten). Auch für diesen Wirkstoff werden vorwiegend die Tropfen in der Klinik angewendet.

Die Dosierung beträgt maximal für Erwachsene 176 mg Codein pro Tag.

Bezogen auf 1000 Patienten wären demnach 587 Anstaltspackung (10x 30 ml) Hustentropfen (30 mg/g Tropfen zum Einnehmen) pro Behandlungstag zu beschaffen.

iv. Dihydrocodein

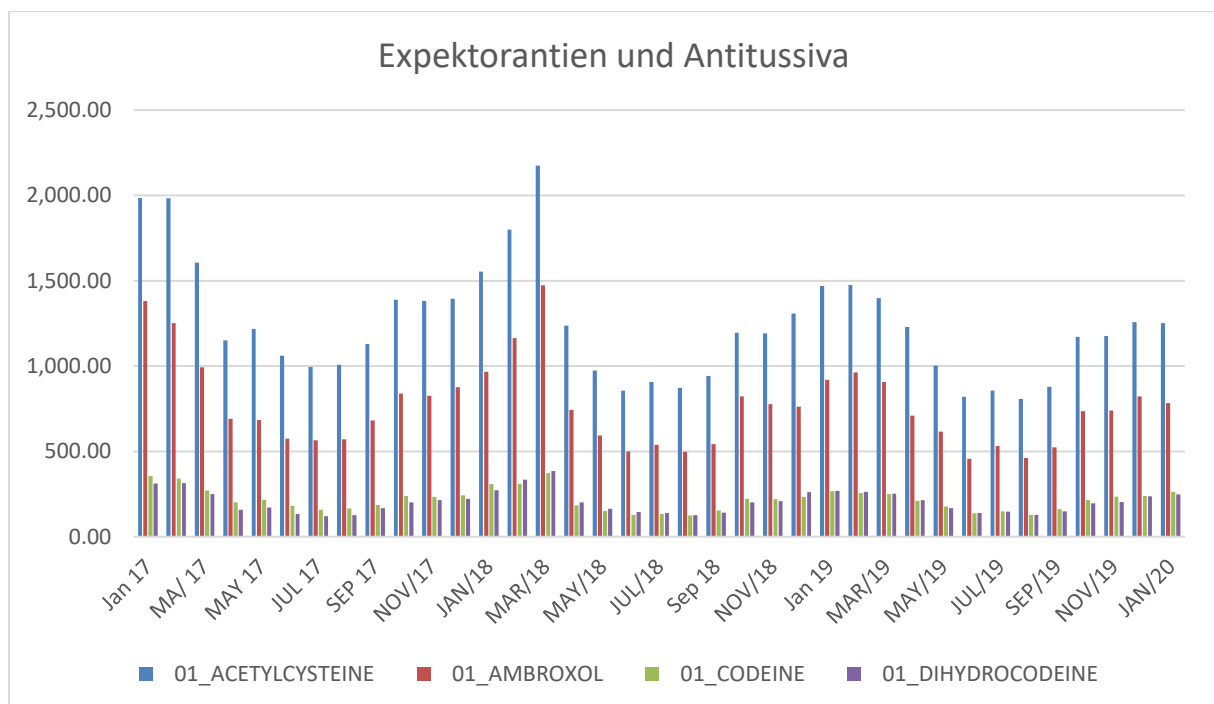
Dihydrocodein ist indiziert zur Kurzzeitanwendung:

Zur symptomatischen Behandlung des Reizhustens (unproduktiver Husten).

Für Erwachsenen und Kinder ab 12 Jahren werden täglich bis zu einer Höchstdosis von 20 mg Dihydrocodein verabreicht.

Bezogen auf 1000 Patienten wären demnach 20 Packungen Hustentropfen (1g/100 mg Tropfen zum Einnehmen) pro Behandlungstag zu beschaffen.

Darüber hinaus wird angeregt, dass in den Kliniken für eine breitere Anzahl spezifischer Arzneimittel im Zusammenhang mit der Behandlung des Corona-Virus eine erweiterte Bevorratung z. B. von 2 auf 10 Wochen erfolgen sollte. Damit würde den Kliniken die erforderliche Therapiefreiheit gelassen.



Insg. wird angeregt, dass die Kliniken aufgefordert werden, die Bevorratung der relevanten Arzneimittel im Zusammenhang mit dem Corona-Virus von 2 auf z.B. 10 Wochen zu erhöhen. Damit würde den Behandlern die erforderliche (auch Leitlinien-konforme) Therapiefreiheit gelassen.

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <leitung@rki.de>
CC: 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>;
[REDACTED]@rki.de>; <[REDACTED]@rki.de>
Gesendet am: 04.11.2020 14:02:55
Betreff: Gemeinsamer Bericht an BMG "Octenisept zur Spülung der Mundhöhle gegen Sars-CoV-2" - Termin heute, DS

Sehr geehrte Damen und Herren,
liebe Kolleginnen und Kollegen,

bitte finden Sie anbei den gemeinsamen Berichtsentswurf des RKI und des BfArM zu o. g. Betreff. Der Bericht wurde auf AE bereits abgestimmt.
Herr Prof. Broich hat den Bericht unterzeichnet und freigegeben.

Wir bitten nun noch um Ergänzung des Geschäftszeichens und der Kontaktdaten des RKI im Briefkopf und um Unterzeichnung durch die Leitung des RKI.

Der Versand des Berichts an das BMG kann dann im Nachgang gerne direkt vom RKI aus erfolgen (bitte BfArM einkopieren bei Versand). Frist ist heute, DS.
Ergänzend sind auch nochmal der ursprüngliche Erlass sowie die Bitte der gemeinsamen Abstimmung mit RKI durch Herrn AL 1 BMG beigelegt.

Vielen herzlichen Dank und mit freundlichem Gruß!
Im Auftrag

[REDACTED]
[REDACTED]
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

ROBERT KOCH INSTITUT



Dr. phil. Kurt-Georg Niesinger-Altes 3, 53173 Bonn
Robert Koch-Institut Postfach 650261 13302 Berlin

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Per E-Mail an: 114@bmg.bund.de

Die Präsidenten

Ansprechpartner/in BfArM:

Ansprechpartner/in RKI:

GESCHZ BfArM

GESCHZ RKI

33.02-2020-105710

Bonn/ Berlin, 04.11.2020

Octenisept zur Spülung der Mundhöhle gegen Sars-CoV-2

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 114-42002-05 vom 30.10.20

Berichterstatter/in BfArM:

Berichterstatter/in RKI:

In Ihrem Erlass vom 29. Oktober 2020 bitten Sie um eine Einschätzung der aktuellen Evidenzlage, Wirksamkeit und Sicherheit des für die Spülung der Mundhöhle zugelassenen Arzneimittels octenisept® zur Senkung der Sars-CoV-2-Last in der Mundhöhle. Hierzu berichten wir wie folgt:

Das Arzneimittel octenisept enthält die Wirkstoffe Octenidindihydrochlorid und Phenoxyethanol. Octenisept ist unter verschiedenen Handelsnamen erhältlich, welche sich ebenfalls hinsichtlich Ihres Anwendungsgebiets unterscheiden.

Lediglich octenisept® (ENR 2132834) ist „zur wiederholten, zeitlich begrenzten antiseptischen Behandlung von Schleimhaut und angrenzender Haut vor diagnostischen und operativen Maßnahmen in der Mundhöhle“ zugelassen. Für octenisept® ist im Gegensatz zu anderen octenisept Präparaten (z. B. octenisept® farblos; ENR: 2146427) eine Viruswirksamkeit gemäß Fachinformation nicht nachgewiesen.

Gesicherte Ergebnisse zur Wirksamkeit (Gutachten nach anerkannten Prüfmethoden) und Sicherheit der Anwendung von octenisept® zur Senkung der SARS-CoV-2-Last in der Mundhöhle sind nicht verfügbar.

Bisher publizierte Untersuchungen zur Effektivität von Mundspülungen bzw. Lutschbonbons mit dem Wirkstoff Octenidin (mit anderer Zusammensetzung als octenisept®) gegen Coronaviren bzw. SARS-CoV-2 Viren lieferten teils widersprüchliche Ergebnisse.

Eine Reduktion der Infektiosität (Titerreduktion) der gewählten Testviren um 4 log₁₀ Stufen wird als Nachweis für die (begrenzt) viruzide Wirksamkeit eines Desinfektionsmittels/Antiseptikums angesehen¹.

In einer auch medial viel beachteten *in vitro* Testreihe einer Arbeitsgruppe der Universität Bochum reduzierte ein Octenidin-haltiges Präparat den gemessenen Virustiter von SARS-CoV-2 nur um eine log₁₀-Stufe, andere Mundspüllösungen (mit den Wirkstoffen Povidon-Iod (PVP-Iod), Ethanol oder quartärer Ammoniumverbindung) reduzierten den Virustiter dagegen bis unter die Nachweisgrenze². Die Autoren verweisen auf die Notwendigkeit, die *in vitro* gezeigte Wirksamkeit der drei Produkte mit klinischen Studien zu belegen.

Demgegenüber berichtete eine andere Arbeitsgruppe über eine begrenzt viruzide Wirkung von Octenidin (Reduktion des Virustiters um ~4 log₁₀ Stufen) gegen die in den Prüfmethode vorgeschriebenen behüllten Testviren sowie über eine antivirale Wirkung gegen Coronaviren³. SARS-CoV-2 wurde in dieser Untersuchung nicht getestet. Dieses Ergebnis wurde allerdings nicht mit einer anerkannten Prüfmethode, sondern mit einer modifizierten Methode erzielt, in der die Zellkultur mit Octenidin vorbehandelt wurde. Diese Zellen konnten anschließend nicht mehr mit Coronaviren infiziert werden. Das heißt das Produkt wirkt nicht direkt auf die Viren. Ob aus diesen theoretischen Überlegungen und einem solchen artifiziellen Test eine prophylaktische Wirkung abgeleitet werden kann, erscheint fraglich und müsste durch klinische Studien bestätigt werden.

Die einzige uns bekannte klinische Studie zu Effektivität von Mundspüllösungen bei SARS-CoV-2 Infektion zeigte für eine 1 % Wasserstoffperoxidlösung bei 10 Patienten keine Reduktion der intraoralen Viruslast⁴. In einer kontrollierten, randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass das Gurgeln mit Wasser eine vergleichbare Wirksamkeit bei der Reduktion von Infektionen der oberen Atemwege hatte wie das Gurgeln mit PVP-Iod⁵. Die Bestimmung der Viruskonzentrationen bzw. Reduktion der Viruslast ist bisher nicht als Korrelat/Surrogat für klinische Wirksamkeit etabliert.

¹ Schwabe I, Rabenau HF Aktueller Stand zur Viruzidieprüfung – ein Überblick HygMed 2012; 37 [7/8]: 291–295

² Meister TL, Brüggemann Y, Todt D, Conzelmann C, Müller JA, Groß R, Münch J, Krawczyk A, Steinmann J, Steinmann J, Pfaender S, Steinmann E. Select search result to email or save Virucidal Efficacy of Different Oral Rinses Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. J Infect Dis. 2020 Sep 14;222(8):1289–1292.

³ Köhnlein J, Rheinbaben von F, Werner S. Zur antimikrobiellen und viruziden Wirksamkeit von Octenidin-Lutschtabletten. Krankenhaushyg Infektionsverhüt 2016;38(4):165–173.

⁴ Gottsauner MJ, Michaelides I, Schmidt B, Scholz KJ, Buchalla W, Widbiller M, Hitzentbichler F, Ettl T, Reichert TE, Bohr C, Vielsmeier V, Cieplik F. A prospective clinical pilot study on the effects of a hydrogen peroxide mouthrinse on the intraoral viral load of SARS-CoV-2. Clin Oral Investig. 2020 Oct;24(10):3707–3713.

⁵ Satomura K, Kitamura T, Kawamura T, Shimbo T, Watanabe M, Kamei M, Takano Y, Tamakoshi A; Great Cold Investigators-I. Prevention of upper respiratory tract infections by gargling: a randomized trial. Am J Prev Med. 2005 Nov;29(4):302–7.

In der Gesamtschau erscheint daher, wie bereits in unserem Bericht vom 11.05.2020 zu „Möglichkeit Ansteckung Corona verhindern (Mundipharma international); hier: Iod PVP Komplexe zur Desinfektion“ angesprochen, der Nutzen einer lokalen oralen Desinfektion zur Verringerung der Übertragbarkeit eines viralen Erregers, welcher den Nasenrachenraum und Respirationstrakt besiedelt, in Abwesenheit klinischer Studien zu diesem Thema fraglich.

Für die Anwendung von octenisept® im Nasenrachenraum und Respirationstrakt liegen jedoch weder Daten vor noch besteht eine Zulassung.

Hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung von octenisept® gegen SARS-CoV-2 kann angesichts der limitierten Datenlage nur auf die bekannten Nebenwirkungen wie Brennen, Rötung, Juckreiz und Wärmegefühl sowie kontaktallergische Reaktionen verwiesen werden. Bei häufigerer Anwendung wie er zur Prävention einer Übertragung von SARS-CoV-2 über Tröpfcheninfektion sinnvoll wäre, ist weiterhin von einem erhöhten Risiko allergischer Reizungen auszugehen. Weiterhin ist für Octenidin eine Toleranzentwicklung beschrieben⁶, so dass eine breite Anwendung ggf. den Behandlungserfolg bei der Anwendung entsprechend der eigentlichen medizinischen Indikationen gefährden würde⁷.

Informationen zu klinischen Studien mit octenisept® liegen uns nicht vor. Mit anderen Wirkstoffen, wie z. B. PVP-Iod, befinden sich solche Studien in Vorbereitung bzw. werden bereits durchgeführt.

Diese Stellungnahme wurde in Zusammenarbeit von BfArM und RKI erstellt.



Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für
Arzneimittel und Medizinprodukte

Prof. Dr. Lothar H. Wieler
Präsident
Robert Koch-Institut

⁶ Kampf G. Antiseptic Stewardship. Berlin: Springer Nature, 2018

⁷ Kramer A, Eggers M Prävention respiratorischer Virusinfektionen durch viruzide Schleimhaut-antiseptik bei medizinischem Personal und in der Bevölkerung. Hyg&Med 2020 (9) 45: 118-124

Von: 11 BMG <11@bmg.bund.de>
An: Leitung <Leitung@bfarm.de>
CC: 114 BMG <114@bmg.bund.de>; 1 BMG <1@bmg.bund.de>;
11 BMG <11@bmg.bund.de>
Gesendet am: 30.10.2020 09:28:03
Betreff: Erlass_Octenisept zur Spülung der Mundhöhle gegen Sars-CoV-2, Frist: 04.11.2020

Sehr geehrte Damen und Herren,

beigefügt übersende ich Ihnen den o.g. Erlass mit der Bitte um Kenntnisnahme und Bearbeitung bis zum 04.November 2020.

Mit freundlichen Grüßen
i.A.


Auszubildende



Büro


Leiter der Unterabteilung 11
„Arzneimittel“
Bundesministerium für Gesundheit

Rochusstraße 1, 53123 Bonn

Postanschrift: 53107 Bonn
Tel. +49 (0)228 99441-1101
Fax +49 (0)228 99441-1742


www.bundesgesundheitsministerium.de
[www.twitter.com/BMG_Bund](https://twitter.com/BMG_Bund)
www.facebook.com/BMG.Bund

Hinweis zu externen Links:

Auf Art und Umfang der übertragenen bzw. gespeicherten Daten hat das BMG keinen Einfluss.

Der Schutz Ihrer Daten ist uns wichtig. Nähere Informationen zum Umgang mit personenbezogenen Daten im BMG können Sie der Datenschutzerklärung auf <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/datenschutz.html> entnehmen.

 Before printing, think about ENVIRONMENTAL responsibility



**Bundesministerium
für Gesundheit**

Bundesministerium für Gesundheit_11055 Berlin

**Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn**

Ministerialdirigent

**Leiter der Unterabteilung 11
Arzneimittel**

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn

POSTANSCHRIFT 53107 Bonn

TEL +49 (0)30 18 441-1100

FAX +49 (0)30 18 441-1742

E-MAIL @bmg.bund.de

Per E-Mail

114-42002-05

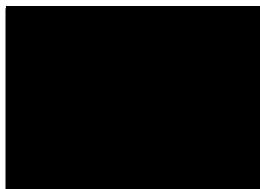
Bonn, 29. Oktober 2020

Octenisept® zur Spülung der Mundhöhle gegen Sars-CoV-2

Ich bitte um Einschätzung der aktuellen Evidenzlage, Wirksamkeit und Sicherheit des für die Spülung der Mundhöhle zugelassenen Arzneimittels Octenisept® zur Senkung der Sars-CoV-2-Last in der Mundhöhle.

Zudem bitte ich um Mitteilung, ob Ihnen Informationen zu klinischen Prüfungen des für die Spülung der Mundhöhle zugelassenen Arzneimittels Octenisept® zur Senkung der Sars-CoV-2-Last in der Mundhöhle, insbesondere der Schülke & Mayr GmbH vorliegen.

Ihren Bericht erbitte ich bis Mittwoch, 4. November 2020, auch an das Referatspostfach
114@bmg.bund.de



Von: [REDACTED] –AL 1 BMG [REDACTED]@bmg.bund.de>
An: 11 BMG <11@bmg.bund.de>; Leitung <Leitung@bfarm.de>
CC: 114 BMG <114@bmg.bund.de>; 1 BMG <1@bmg.bund.de>; 11 BMG <11@bmg.bund.de>
Gesendet am: 30.10.2020 09:30:06
Betreff: AW: Erlass_Octenisept zur Spülung der Mundhöhle gegen Sars-CoV-2, Frist: 04.11.2020

Bitte dazu auch Erlass an RKI und Abstimmung der Berichte. Danke, Thomas Müller

[REDACTED]
Bundesministerium für Gesundheit
[REDACTED]@bmg.bund.de
Von: 11 BMG
Gesendet: Freitag, 30. Oktober 2020 09:28
An: 'Leitung'
Cc: 114 BMG; 1 BMG; 11 BMG
Betreff: Erlass_Octenisept zur Spülung der Mundhöhle gegen Sars-CoV-2, Frist: 04.11.2020

Sehr geehrte Damen und Herren,

beigefügt übersende ich Ihnen den o.g. Erlass mit der Bitte um Kenntnisnahme und Bearbeitung bis zum 04.November 2020.

Mit freundlichen Grüßen
i.A.

[REDACTED]
Auszubildende

[BMG_C_M]

Büro

[REDACTED]
Leiter der Unterabteilung 11
„Arzneimittel“
Bundesministerium für Gesundheit

Rochusstraße 1, 53123 Bonn

Postanschrift: 53107 Bonn
Tel. +49 (0)228 99441-1101
Fax +49 (0)228 99441-1742

[REDACTED]@bmg.bund.de<mailto:[REDACTED]@bmg.bund.de>
www.bundesgesundheitsministerium.de<<http://www.bundesgesundheitsministerium.de/>>
www.twitter.com/BMG_Bund<http://www.twitter.com/BMG_Bund>
www.facebook.com/BMG.Bund<<http://www.facebook.com/BMG.Bund>>

Hinweis zu externen Links:

Auf Art und Umfang der übertragenen bzw. gespeicherten Daten hat das BMG keinen Einfluss.

Der Schutz Ihrer Daten ist uns wichtig. Nähere Informationen zum Umgang mit personenbezogenen Daten im

BMG können Sie der Datenschutzerklärung auf
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/datenschutz.html> entnehmen.

P Before printing, think about ENVIRONMENTAL responsibility



Bundesministerium
für Gesundheit

Von: Leitung, <leitung@pei.de>
An: '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; <113@bmg.bund.de>
CC: [REDACTED]
Gesendet am: 26.08.2020 18:21:44
Betreff: GZ N2.00.01.00/0027#0062-0007 BMG 200826 Covid-19
Zulassungen auf Basis virtueller Inspektionen

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie den gemeinsamen Bericht des BfArM und des PEI zu o.g. Betreff.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

[REDACTED]
Leitungsbüro

--

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Federal Institute for Vaccines and Biomedicines
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Phone +49 6103 77 1000
Fax +49 6103 77 1240
E-Mail: Leitung@pei.de or Director@pei.de
>> www.pei.de

Das Paul-Ehrlich-Institut ist eine Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.
The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health.



Paul-Ehrlich-Institut



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 May 2020
EMA/INS/GCP/162006/2020

Guidance on remote GCP inspections during the COVID-19 pandemic

This document is intended to provide guidance on the steps to be followed during remote good clinical practice (GCP) inspections.

Adopted by GCP IWG	18 May 2020
--------------------	-------------

Keywords	<i>COVID-19, pandemic, GCP inspection, remote, virtual, distant, good clinical practice</i>
-----------------	--



Table of Contents

1. Introduction	3
2. Scope.....	3
3. Inspection initiation - impact analysis and feasibility assessment	4
4. Inspection preparation	5
4.1. Inspection setting	5
4.2. Team location.....	5
4.3. Technical requirements	5
4.4. Inspection agenda	6
5. Conduct of the inspection	6
5.1. Opening meeting.....	6
5.2. Inspection.....	6
5.3. Closing meeting	7
6. Inspection reporting process.....	7
References	7

1. Introduction

Verification of compliance with ICH GCP and applicable legislation is crucial in ensuring that the rights, safety, and wellbeing of trial subjects are protected, and that the clinical study data used to support marketing authorisations of medicinal products in the EU / EEA are accurate and reliable. Therefore, it is indispensable to continue conducting GCP inspections in the context of assessment of marketing authorisation applications (MAA) submitted to the European Medicines Agency (EMA), during crises like the COVID-19 pandemic.

ICH GCP E6 defines a GCP inspection as the act by regulatory authority(ies) of conducting an official review of documents, facilities, records, and any other resources that are deemed by the authority(ies) to be related to the clinical trial, and that may be located at the investigator site of the trial, at the sponsor's and / or contract research organisation's (CRO's) facilities, or at other establishments deemed appropriate by the regulatory authority(ies).

During the COVID-19 pandemic, on-site inspections may not be possible due to multiple factors such as difficulties and restrictions related to travelling between and within the borders of countries (including travel warnings / restrictions, border controls, transportation difficulties), restrictions to accessing facilities justified by health hazards and local authorities' recommendations / orders, as well as additional health risks for inspectors and inspectees.

To enable the continuity of GCP inspections requested by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), this document provides guidance on conducting GCP inspections remotely during the COVID-19 pandemic.

The inspection team, in agreement with the CHMP requesting the inspection, should make a case-by-case decision on whether a remote inspection is considered appropriate and feasible. Remote inspections should follow the applicable procedures that already exist for coordinating, preparing and conducting GCP inspections requested by the CHMP, but should also take into consideration the limitations imposed by using a remote process and recognise that such a remote process cannot completely replace on-site GCP inspections.

The purpose of this document is to outline the requirements and specificities of remote GCP inspections identifying the points to be considered during the preparation, conduct, and reporting phase in this context.

2. Scope

In the context of this guidance, a remote / distant GCP inspection is defined as "the process of conducting inspections at a distance / virtually, supported by technology for communicating, sharing, reviewing, and developing documents and accessing systems, without the inspectors being physically present at the sites where the activities subject to an inspection have taken place / where the inspection would routinely be hosted".

Sponsors, CROs and service providers (e.g. medical imaging, central laboratories) in general, often have at their disposal advanced technologies, electronic systems and virtual working environments which facilitate remote staff or company locations worldwide to communicate systematically. These technologies may allow the necessary access for inspectors to the relevant systems (e.g. electronic trial master file (eTMF)) remotely and enable appropriate communication settings during inspection.

Remote inspections at investigator sites are not considered to be feasible, because a) it is crucial to avoid any additional burden (e.g. to provide access to appropriate paper-based documentation) on investigator site staff at this time, b) inspection of source documents may not be possible due to local legal requirements concerning accessibility and data protection and c) potential limited access to relevant electronic systems by investigational site staff and / or by inspectors.

3. Inspection initiation - impact analysis and feasibility assessment

For this phase the standard procedure for preparing GCP inspections requested by the EMA (INS-GCP-2) is applicable, but due to the nature of remote inspections, the preparation of the inspection will be significantly more demanding compared to on-site inspections. This necessitates an early contact with the trial sponsor / the applicant in order to explore the possibility to conduct this type of inspection.

Nevertheless, there may be many challenges on an organisation to support remote inspections. It is fundamental to assess whether the inspectee meets the technical requirements to provide remote access to electronic systems and maintain communication with and support to inspectors. The technical nuances of these systems as well as the IT policies (of the inspectee and regulatory authority(ies) performing the inspection) are likely to cause additional challenges and need to be duly taken into consideration.

When an inspection is requested by the CHMP, the rapporteur and co-rapporteur, together with the inspection team, taking into account the type of site, the scope and nature (routine or for cause) of the inspection, the activities delegated to CROs and service providers and inspection history of the inspectee, may decide that the requested inspection could be conducted remotely instead. Following the announcement of the CHMP inspection request the remote inspection feasibility will need to be assessed by the inspection team.

During the remote inspection initiation phase, the inspectee should provide detailed information as requested by the inspectors to allow a feasibility assessment by the inspection team, taking into account the computerised systems used for the clinical trial.

It is crucial to bear in mind that some electronic systems owned and managed by service providers, CROs and sponsors, may not be accessible remotely due to business confidentiality rules as these systems contain other organisations' (sponsors, vendors, third parties) information not related to the trial(s) subject or data to be inspected. Subsequently, contacting the organisation to be inspected is vital, in order to explore the availability of technology and established procedures that permits a remote inspection with appropriate mitigation strategies in place (e.g. for poor communication, interferences, non-optimal system performances and interruptions).

For feasibility assessment, the inspectee should also ensure the provision of remote technical support for inspectors for all computerised systems (e.g. eCRF¹, eTMF) during inspection preparation, conduct and reporting phase and build a functional reaction capacity to questions raised by inspectors. If the remote inspection is considered feasible, the remote inspection will be conducted and EMA should formally communicate this decision to the applicant.

If it is not deemed feasible to carry out a remote inspection, the inspection team shall communicate this fact to EMA, rapporteur and co-rapporteur without delay, and a proposal should be made by EMA,

¹ electronic case report form

rapporteur and co-rapporteur to the CHMP to determine in each case the most suitable course of action (e.g. adjust procedure timelines to facilitate an on-site inspection when restrictions are lifted).

4. Inspection preparation

After a positive feasibility assessment, and the decision to announce / prepare / conduct a remote inspection, inspectors should evaluate an approach to be followed during the preparation phase.

According to the standard procedure for preparing GCP inspections requested by the EMA (INS-GCP-2) this includes obtaining and reviewing documentation, and presentations (if required / applicable), and planning how to conduct interviews, and a tour of the facilities ("facility tour"), if applicable. The inspection plan, including the duration of the inspection and daily schedule should also be determined. Remote inspections require a more customised preparation by the inspectee and the inspection team as compared to on-site inspections. The functionality of critical communication pathways (direct access to critical / key computerised systems) should be tested prior to the start of the remote inspection. The inspectors should have read-only access, but not otherwise be limited. The expectations and requirements should be discussed and agreed on between the inspectee and the inspection team during the preparation phase. Please refer to the EMA GCP IWG Q&A #12².

4.1. Inspection setting

Remote inspections could be longer in duration than on-site inspections given the particularities of this type of inspection and the fact that inspectors may need to control several systems simultaneously when conducting the inspection. Duration of daily sessions should be agreed between inspectors and inspectee and adherence to procedures in place by both sides. A host should be assigned by the inspectee to coordinate and manage further requests and queries during the inspection.

4.2. Team location

A crisis situation may impede team members of inspectors / inspectee to be at the same location during the inspection. Notwithstanding regulatory authority guidance on remote working during the COVID-19 pandemic and the general principles to reduce the spread of COVID-19, the inspectors and experts (if applicable) should be in the same location, if possible. Additional considerations should be made, if the members of the inspection team are in different locations.

The latter may represent an additional challenge for both parties as the quality of the network, the different capacities of the internet bandwidth, in addition to e.g. the potential time zone difference, amongst other factors, can impair the inspection conduct and reduce the effectiveness of this method. Furthermore, the immediate feedback and reactions from inspectors may be impossible, if they are in different locations. Therefore, consideration should be given that inspectors can communicate via a secondary independent communication channel.

4.3. Technical requirements

As mentioned above, inspectors should explore the technical capabilities of the situation / setting at the inspectee as well as the capabilities at their own location / agency. Usually, there are certain restrictions imposed by the regulatory agencies' IT departments on the use of additional software,

² <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp>

devices, applications and access to cloud computing services as well as file transfer protocols for downloading documents that could affect the planned inspection.

There are several software applications (apps), video conferencing systems, interactive tools for document sharing, instant messaging apps, whiteboarding apps and meeting platforms providing the users with more real time interactive communication tools that could enhance remote working.

Ideally, a video streaming system, embedded video conferencing or interactive tool for managing questions, queries and decisions, document sharing, or intuitive inspectors viewing tool, would facilitate all involved parties' work and avoid disruptions, overlapping of activities and optimise resources and time invested. A chat / instant-messaging platform should also be considered, in case of sound interferences.

Any recording (audio / video / screenshots) during the inspection process should be notified and agreed upfront between all involved parties.

4.4. Inspection agenda

A detailed inspection agenda should be submitted in advance by the lead inspector to the inspectee in accordance with SOPs in place at his / her inspectorate. The agenda should list all (planned) sessions and anticipated time slots. Sessions that require subject matter experts to be present for interviews or to deliver presentations should be marked in the agenda.

5. Conduct of the inspection

The procedure for conducting GCP inspections requested by the EMA (INS-GCP-3) is applicable for this phase.

5.1. Opening meeting

Many processes may need to be adopted to a remote inspection. Thus, the opening meeting should point out the particularities of a remote meeting setting. It is fundamental that the scope and logistics are understood by all parties involved. Delays and modifications should be taken into consideration. However, these should be kept to a minimum and should be under the control of the inspection team in order to cause the least disruption to the remote inspection process.

The inspectee should provide a list of attendees for the opening meeting. This process should be followed for any subsequent meeting / session.

5.2. Inspection

Essential components of the inspection include interviews, presentations (by the inspectee) relating to the topics requested by inspectors in the agenda, documentation review and facility tours (if applicable).

As mentioned above, inspectees usually grant direct remote access to eTMF and eCRF systems in advance of the inspection, if requested. During on-site inspections clarifications, explanations and queries from inspectors are resolved at the facilities where the inspection takes place. During the conduct of a remote inspection, it is necessary to have remote access to the crucial electronic systems, especially to the eTMF and the eCRF as they are usually the most relevant repositories to inspect.

Thus, there are some important aspects to be considered. It is the inspectors' expectation to be able to review the eTMF (related) audit trails, activity logs and metadata in order to reconstruct its management since its deployment. Completeness, quality and timeliness of the retrieval of documents from the eTMF are therefore important during a remote inspection. Moreover, inspectors should be enabled to use export / save functions to retrieve documents from the eTMF. This could be provided through a sharing document platform or other media like email or a secure system after the applicable Quality Assurance (QA) checks by the document owner / subject matter experts have been performed.

It is recommended to use an electronic document request form that can be shared among the inspectee and the inspection team. The inspection team may request the inspectee to keep track of all requests and provide a regular update of the electronic document created.

It is important that sponsors / CROs provide remote technical support for inspectors, that the eTMF is robust and capable to support a remote inspection even if the eTMF is decentralised and managed from different locations and its content spread across different systems. It is important that inspectors can still gain access to (or via) a centralised system with one or several connected systems.

5.3. Closing meeting

In accordance with the standard procedure for conducting GCP inspections requested by the EMA (INS-GCP-3), a closing meeting with the inspectee(s) should be held at the end of the inspection.

The inspection attendees list should be shared by the inspectee before the closing meeting or immediately afterwards.

6. Inspection reporting process

Inspection-derived records should be maintained, and the reporting of remote inspections will be followed as per the standard procedure for reporting of GCP inspections requested by CHMP (INS-GCP-4).

References

- CPMP/ICH/135/95 Guideline for good clinical practice E6 (R2)
- Directive 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use
- Directive 2005/28/EC on laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products
- Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file (paper and/or electronic)
- Procedure for preparing GCP inspections requested by the EMA (INS-GCP-2):
https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/ins-gcp-2-procedure-preparing-gcp-inspections-requested-emea_en.pdf

- Procedure for conducting GCP inspections requested by the EMA (INS-GCP-3):
https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/ins-gcp-3-procedure-conducting-gcp-inspections-requested-emea_en.pdf
- Procedure for reporting of GCP inspections requested by CHMP (INS-GCP-4):
https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/ins-gcp-4-procedure-reporting-good-clinical-practice-inspections-requested-chmp_en.pdf



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

Die Präsidenten

Bundesministerium für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit
53107 Bonn 53107 Bonn

Ansprechpartner/in BfArM:

Ansprechpartner/in PEI:

TEL BfArM +49 (0)228 99 307-3219

TEL PEI +49 (0)610377-3700

FAX BfArM +49 (0)22899307-5514

FAX PEI +49 (0)610377-1234

Per E-Mail an: 11@bmg.bund.de
113@bmg.bund.de

GESCHZ BfArM 13-2020-89119

GESCHZ PEI N2.00.01.00/0027#0062
Bonn/ Langen, 26.08.2020

PEI-BfArM – Erlass Covid-19 Zulassungen auf Basis virtueller Inspektionen – Abstimmung BMG Bericht

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 113-41060 vom 17.08.2020

Anlagen: 1

Berichterstatter/in BfArM:

Berichterstatter/in PEI:

Beide Bundesoberbehörden vertreten die Auffassung, dass auf nationaler Ebene gegenüber Anfragenden aus Indien bzw. anderen Ländern keine individuellen Zusagen gemacht werden sollten. Sowohl zu GMP- wie auch zu GCP-Inspektionen gab es im Vorfeld schon umfangreiche Diskussionen auf europäischer Ebene mit der Europäischen Kommission und in den entsprechenden EU-Arbeitsgruppen, inklusive der bereits getroffenen Festlegungen.

Die Europäische Kommission hat in Abstimmung mit der EMA und den HMA ein Q&A-Dokument erstellt und publiziert¹, das u. a. Regelungen zu GMP-, GDP-, PMF- und PhV-Inspektionen enthält. Ferner wird gegenwärtig unter Federführung der EMA die Guideline „GxP remote inspections

¹ NOTICE TO STAKEHOLDERS QUESTIONS AND ANSWERS ON REGULATORY EXPECTOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE DURING THE COVID-19 PANDEMIC / Brussels, 10 April 2020 (Revision 3 – 1 July 2020) https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/human-use/docs/guidance_regulatory_covid19_en.pdf

during the COVID-19 pandemic - Points to consider“ erarbeitet. Des Weiteren wurde eine spezifische Guideline für GCP-Inspektionen erstellt (siehe Anlage 1). Ebenso befindet sich das Dokument „Draft GCP Inspections Strategy for 2020“ in der Abstimmung.

Die Abstimmung all dieser Maßnahmen wurde initiiert aufgrund der gegenwärtig äußerst kritischen Ausgangssituation. Inspektionen vor Ort sind entsprechend der europäischen Abstimmung nur in Einzelfällen nach kritischer Prüfung möglich. Die Einschränkungen durch die Pandemiesituation sind erheblich und alternative Vorgehensweisen wie klare Festlegungen im regulatorischen Bereich sind erforderlich, sowohl für nationale als auch zentrale Zulassungsverfahren und Arzneimittelzulassungen.

Die Mitgliedstaaten sind in diesen Prozess sowohl im Bereich der GMP- als auch der GCP-Inspektionen aktiv eingebunden, ein nationaler Sonderweg für Indien – wie auch für andere Länder – ist aus Sicht der Bundesoberbehörden kontraproduktiv und sollte unbedingt vermieden werden. Festlegungen auf europäischer Ebene gewährleisten ein gleichartiges Vorgehen und damit identische Bedingungen für alle Akteure.

Es wird vorgeschlagen, die o. g. Position der beiden BOB'en nach vorheriger Abstimmung/Zustimmung durch die Landesbehörden dem Anfragenden aus Indien mitzuteilen und auf die auf der EMA- und EC-Website öffentlich verfügbaren Q&A- und Guidance-Dokumente zu verweisen.

Das BMG wird über weitere Abstimmungen auf europäischer Ebene von BfArM und PEI informiert werden.

Prof. Dr. K. Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Prof. Dr. K. Cichutek
Präsident
Paul-Ehrlich-Institut

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
CC: <11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 23.12.2021 13:12:41
Betreff: Initiativbericht: "§3 Abs. 2 MedBVS Paxlovid"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Initiativbericht des BfArM zu o. g. Betreff.
Anlage 1 erhalten Sie gleich separat, auf Grund der Dateigröße.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 23.12.2021

GESCHZ 33.02-2021-64379

Bericht §3 Abs. 2 MedBVS Paxlovid

Initiativbericht

Anlage 1: Paxlovid for the treatment of COVID-19 Art. 5(3) Updated Joint AR

Anlage 2: Paxlovid - EMA_Article 5(3) Conditions of Use Document

Anlage 3: Deutschsprachiges Paxlovid Conditions of Use Document (Informationen für
Angehörige der medizinischen Fachkreise)

Anlage 4: Deutschsprachige Paxlovid Informationen für Patienten

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

Hiermit übermitteln wir Ihnen den Bericht des BfArM zu Prüfung und Bewertung des Arzneimittels Paxlovid nach § 3 Abs. 2, Abs. 3 MedBVS. Dazu teilen wir folgendes mit:

Paxlovid (Nirmatrelvir [PF-07321332]) ist ein peptidomimetischer (Peptid-ähnlicher) Inhibitor der 3C-ähnlichen (3CL) Protease des Coronavirus, einschließlich der 3CL-Protease von SARS-CoV-2, einem Enzym, das Coronaviren zur Replikation benötigen. Nirmatrelvir hemmt die virale SARS-CoV-2 Replikation in einem Stadium, das als Proteolyse bezeichnet wird und vor der viralen RNA-Replikation stattfindet. Die Hemmung der 3CL-Protease macht das Protein unfähig, Polyproteinvorläufer zu verarbeiten, was zur Verhinderung der viralen Replikation führt. Die gleichzeitige Anwendung mit einer niedrigen Dosis Ritonavir trägt dazu bei, den Abbau von Nirmatrelvir zu verlangsamen, so dass es im Körper länger in höheren Konzentrationen verbleiben kann, was für die antivirale Wirksamkeit erforderlich ist.

Am 16.12.2021 wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 5 Abs. 3 Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine wissenschaftliche Bewertung der Daten zur Qualität, Nicht-Klinik (Prälinik) und Klinik von Paxlovid vorgenommen.

Frankreich in einem multi-nationalen Team mit dem BfArM für den Bereich Qualität und Portugal in einem multi-nationalen Team mit Schweden für den Bereich Klinik waren die Rapporteurs (Berichterstatter). Dieses Verfahren wurde mit einer Empfehlung zur Anwendung von Paxlovid in der folgenden Indikation abgeschlossen (Anlage 2):

„PAXLOVID wird angewendet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, dass sich eine schwere COVID-19 Erkrankung entwickelt“.

Das BfArM weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass sich Paxlovid derzeit im “Rolling Review“ des zentralisierten Zulassungsverfahrens befindet, innerhalb dessen eine umfassende Bewertung aller verfügbaren Daten zur Qualität, Nicht-Klinik (Präklinik) und Klinik erfolgt. Die finale Bewertung liegt noch nicht vor, daher basiert die folgende Empfehlung zu Paxlovid maßgeblich auf dem Ergebnis der Bewertung aus dem o.g. Artikel 5 Abs. 3-Verfahren (Anlage 1). Das Rolling Review Verfahren zu Paxlovid ist derzeit für Januar 2022 im CHMP zur Diskussion vorgesehen.

Als Anlagen beigelegt sind die noch nicht mit der Firma Pfizer abgestimmten deutschsprachigen Texte des „Conditions of Use Document“ als Information für Angehörige der medizinischen Fachkreise (Anlage 3) und die deutschsprachige Patienteninformation (Anlage 4) für die Therapie mit Paxlovid. Das BfArM bittet um Zustimmung seitens BMG, dass eine Abstimmung zwischen BfArM und Pfizer bezüglich der Produktinformationstexte vorgenommen werden kann. Des Weiteren bittet das BfArM um Zustimmung zur Veröffentlichung der Texte (Anlagen 3 und 4) auf der Internetseite des BfArM, sobald die Zustimmung der Fa. Pfizer zum Inhalt der Texte und deren Veröffentlichung vorliegt. Zur Publikation der abgestimmten Produktinformationstexte, bestehend aus den Informationen für Patienten (Anlage 4; www.bfarm.de/paxlovid-patienten) und den Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise (Anlage 3; www.bfarm.de/paxlovid-fachkreise), hat das BfArM eigene Kurz-URLs entworfen, die direkt auf die jeweilige Texte verlinkt sind. Wir regen an diese Kurz-URLs bei Verfügbarkeit von Paxlovid mittels Begleitscheiben Ärzten und Apothekern, den jeweiligen Fachkreisen sowie gegebenenfalls Großhändlern zur Verfügung zu stellen, um kurzfristig auf die Produktinformationstexte zu Paxlovid hinzuweisen.

Auf Basis der Bestätigung der Fa. Pfizer vom 21.12.2021, dass die bereits im Rahmen des Artikel-5 Abs. 3- bzw. des Rolling Review-/Zulassungsverfahrens bei der EMA vorgelegten Daten zu Paxlovid für die Bewertung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nach § 3 Abs. 2, Abs. 3 MedBVS herangezogen werden dürfen, hat das BfArM die ihm vom Hersteller übergebenen Unterlagen, die die nach § 22 AMG für eine Zulassung erforderlichen Angaben zu Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels enthalten, nach § 3 Abs. 2 MedBVS vorrangig geprüft und bewertet.

Das Ergebnis dieser Prüfung teilen wir Ihnen nachfolgend mit.

1. Ergebnis:

Nach dieser Prüfung ist nach § 3 Abs. 3 MedBVS festzustellen, dass die Qualität des Arzneimittels gewährleistet ist und seine Anwendung nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft grundsätzlich ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Behandlung einer COVID-19 Erkrankung erwarten lässt, sodass es unter Beachtung der unter Ziffer 3 dieses Berichts enthaltenen Empfehlungen abgeben kann.

2. Bewertung:

In Bezug auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels erfüllt das Arzneimittel nach der notwendigen Prüfung und auch in Anbetracht des noch relativ frühen Entwicklungsstandes die notwendigen Anforderungen.

Qualität

Die empfohlene Dosis für Paxlovid beträgt zweimal täglich 300 mg Nirmatrelvir (PF-07321332) mit 100 mg Ritonavir über 5 Tage.

Das Arzneimittel Paxlovid besteht aus 3 Filmtabletten:

- 2 Filmtabletten mit 150 mg des Wirkstoffs Nirmatrelvir
- 1 Filmtablette mit 100 mg des Wirkstoffs Ritonavir

Die drei Filmtabletten sind zusammen in einem Blister verpackt. Jede Filmtablette befindet sich jeweils in einer eigenen Vertiefung. Der Blisterstreifen enthält die Tagesdosis, d.h. 2 x 3 Filmtabletten (2 x 150 mg Nirmatrelvir + 1 x 100 mg Ritonavir). Die Einzeldosen (jeweils 3 Filmtabletten) sind optisch durch eine Trennlinie erkennbar. Fünf dieser Blister sind in einem Karton verpackt für die empfohlene fünftägige Anwendung.

Nirmatrelvir ist ein neu entwickelter Wirkstoff.

Ritonavir hingegen ist in der Europäischen Union bereits mehr als 20 Jahre zugelassen und im Verkehr. Das Referenzprodukt Norvir wurde mittels eines zentralen Zulassungsprozesses (EU/1/96/016/005) zugelassen.

Nirmatrelvir (PF-07321332) Filmtablette

Wirkstoff Nirmatrelvir (PF-07321332)

Der IUPAC Name für PF-07321332 (Nirmatrelvir) lautet (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyano-2-((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethyl)-3-((2S)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxamid. PF-07321332 hat 6 chirale Zentren.

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften sind kurz beschrieben. Löslichkeitsdaten in wässriger Lösung bei verschiedenen pH-Werten und in organischen Lösungsmitteln wurden vorgelegt. Die polymorphe Form von PF-07321332 ist ausreichend qualifiziert.

Der Wirkstoff wird bei Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Ringaskiddy Active Pharmaceutical Ingredient Plant, Ringaskiddy, County Cork, Irland hergestellt. Eine gültige QP Deklaration, dass der Wirkstoffhersteller gemäß GMP operiert, wurde vorgelegt. Der Herstellungsprozess des Wirkstoffes inklusive verwendeter Reagenzien und Lösungsmittel, einigen In-Prozess-Kontrollen und Ausbeuten ist für dieses Verfahren ausreichend beschrieben.

Drei Ausgangsmaterialien wurden identifiziert. Die provisorischen Spezifikationen für die Ausgangsmaterialien, die verwendeten Methoden und Validierungsdaten sind ausreichend für dieses Verfahren.

Die Herstellungsentwicklung des Wirkstoffes ist dokumentiert. Der Herstellungsprozess für die für die Notfallzulassung verwendeten Produktionschargen ist im Hinblick auf die verwendeten Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte ähnlich zu den während der Entwicklung verwendeten Herstellungsprozessen. Es gibt nur kleine Unterschiede in der Auswahl der verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel. Zufriedenstellende Chargenanalysendaten von Wirkstoffchargen, die in toxikologischen und klinischen Chargen verwendet wurden, wurden vorgelegt. Jede Entwicklungsstufe und der momentan verwendete Herstellungsprozess F sind durch die Daten abgedeckt.

Die Struktur des Wirkstoffes ist ausreichend aufgeklärt durch spektroskopische Methoden wie UV, IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, MS und durch Röntgenstrukturanalyse.

Eine kurze Diskussion zu anorganischen und organischen Verunreinigungen (inklusive elementare, mutagene und chirale Verunreinigungen sowie Restlösungsmittel), deren Verschleppung und Kontrollstrategie wurde vorgelegt und ist akzeptabel im Rahmen dieses Verfahrens.

Eine kurze Risikobewertung bezüglich der möglichen Bildung von Nitrosaminen im Wirkstoff wurde vorgelegt. Alle identifizierten potenziellen Quellen von Nitrosamin-Verunreinigungen, die derzeit in den EMA-Leitlinien aufgeführt sind, wurden berücksichtigt, und es wurden keine Risiken festgestellt.

Die vorgelegte Wirkstoffspezifikation enthält alle relevanten Prüfparameter. Die Akzeptanzkriterien wurden unter Einbeziehung von relevanten EG Leitlinien begründet. Die analytischen Methoden wurden kurz beschrieben, und eine Zusammenfassung von Validierungsdaten wurde vorgelegt. Die Informationen sind ausreichend für dieses Verfahren.

Die vorgelegten Chargenanalysendaten von zwei Chargen, die gemäß dem jetzigen Herstellungsprozess produziert wurden, erfüllen die Akzeptanzkriterien der Wirkstoffspezifikation und belegen damit ausreichend die Qualität und Kontrolle des Wirkstoffes.

Der Wirkstoff wird in doppelten LDPE Beuteln verpackt, die dann in HDPE Behälter überführt werden. Die Qualität der Verpackungsmaterialien ist für dieses Verfahren ausreichend belegt.

Die vorgelegten Stabilitätsdaten von zwei Chargen unter Langzeitbedingungen bei 25°C/60 % RH und unter beschleunigenden Bedingungen bei 40°C/75 % RH über sechs Monate belegen, dass der Wirkstoff stabil ist. Gemäß der ICH Q1 E Leitlinie ist eine Haltbarkeit von sechs Monaten als belegt anzusehen. Allerdings, unter Berücksichtigung der Leitlinie EMA/CHMP/QWP/545525/2017 for Investigational medicinal products und ausgehend von der Dringlichkeit dieses Verfahrens kann eine höhere Flexibilität zugestanden werden. In diesem Kontext kann die vorgeschlagene Re-Test-Periode von 12 Monaten akzeptiert werden. Die Lagerungsbedingungen "Nicht über 25°C lagern", "Nicht kühlen oder einfrieren" werden akzeptiert.

Fertigprodukt Nirmatrelvir (PF07321332) Filmtablette

Die gesamte Produktion von PF-07321332 Filmtabletten findet in der EU statt. Der von Pfizer in Irland synthetisierte Wirkstoff wird bei Pfizer Deutschland (Freiburg) zu Tabletten verarbeitet, verpackt und auch dort für den europäischen Wirtschaftsraum freigegeben. Das PF-07321332 Produkt ist eine pinkfarbene und ovale Filmtablette, welche auf der einen Seite mit der Prägung „PFE“ und auf der anderen Seite der Tablette mit „3CL“ versehen ist. Jede Filmtablette enthält 150 mg des neuen Wirkstoffes PF-07321332. Die sonstigen Bestandteile sind Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid und Natriumstearyl fumarat. Alle vorgenannten sonstigen Bestandteile entsprechen den Anforderungen der entsprechenden Monographien des Europäischen Arzneibuches. Der Tablettenfilm enthält den Farbstoff Opadry® Pink (05B140011), dessen Bestandteile alle im Europäischen Arzneibuch monographiert sind. Ziel der pharmazeutischen Entwicklung war eine physikalisch-chemisch stabile orale Formulierung mit akzeptablen biopharmazeutischen Eigenschaften. Die in der klinischen Phase 2/3 Studie zuletzt verwendete und die kommerzielle Formulierung sind einander identisch. Der Herstellungsprozess umfasst Standardverfahren sowie Geräte für die Tablettenproduktion und besteht aus den folgenden Herstellungsschritten Mischen, Sieben, Schmieren, Trockengranulierung, Mahlen, Mischen, Schmieren, Tablettenverpressen und Verpacken. Die Hersteller sowie deren Tätigkeiten sind klar festgelegt. Für alle Hersteller liegen gültige GMP-Zertifikate vor.

Die vorgelegten Spezifikationen für die Freigabe sowie für die Haltbarkeit sind geeignet für die Kontrolle des Fertigprodukts. Die analytischen Methoden wurden beschrieben, und Validierungsdaten wurden vorgelegt. Chargenanalysendaten von einer großen Anzahl von Chargen wurden eingereicht. Diese belegen ausreichend die Qualität und Kontrolle des Fertigprodukts.

Verunreinigungen im Fertigprodukt wurden zufriedenstellend diskutiert. Eine Risikoabwägung bezüglich der Bildung von Nitrosaminen wurde durchgeführt und es wurde erklärt, dass kein Risiko bezüglich der Bildung von Nitrosaminen im Fertigprodukt besteht.

Die beantragte Haltbarkeit von 12 Monaten ist basierend auf den vorgelegten Stabilitätsdaten und unterstützenden Untersuchungen gerechtfertigt.

Ritonavir Filmtablette

Wirkstoff Ritonavir

Ritonavir

Thiazol-5-ylmethyl[[[(1S,2S,4S)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[[[(2S)-3-methyl-2-[[methyl[[2-(1-methylethyl)thiazol-4-yl]methyl]carbamoyl]amino]butanoyl]amino]-5-phenylpentyl]carbamat]

Ritonavir ist ein bekannter Wirkstoff, für den eine Monographie im Europäischen Arzneibuch existiert. Der Hersteller ist Hetero Drugs Limited in Indien. Ritonavir des Herstellers Hetero ist bereits in der EU zugelassen. Für den Nachweis der Qualität wird ein „Active Substance Master File“ verwendet.

Ritonavir kommt in verschiedenen polymorphen Formen vor (wird hier als polymorphe Form I produziert) und ist praktisch unlöslich in Wasser. Ritonavir weist vier Asymmetriezentren auf.

Die Struktur von Ritonavir ist ausreichend aufgeklärt durch IR, UV, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS und Röntgenstrukturanalyse.

Der Herstellungsprozess ist ausführlich beschrieben inklusive In-Prozesskontrollen. Er besteht aus 4 chemischen Reaktionsschritten, gefolgt von einem Reinigungs- und Trocknungsschritt. Der Prozess wird durch geeignete In-Prozesskontrollen kontrolliert. Die Eignung des Herstellungsprozesses wurde durch Prozessvalidierung nachgewiesen.

Detaillierte Information zu potentiellen Verunreinigungen liegen vor. Dieses beinhaltet die Verunreinigungen der Monographie Ritonavir des Europäischen Arzneibuchs, zusätzliche nicht in der Arzneibuchmonographie beschriebene Verunreinigungen, Lösungsmittel, genotoxische und metallische Verunreinigungen. Alle Verunreinigungen des Herstellungsprozesses von Ritonavir (Form-I) sind anhand von validierten Prüfmethoden identifiziert und quantifiziert.

Die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs und relevanter Europäischer Leitlinien (ICH Q3A, ICH Q3C, ICH Q3D und ICH M7) werden erfüllt.

Die Wirkstoffspezifikation entspricht den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs und relevanter Europäischer Leitlinien. Sie enthält die Qualitätsparameter und Akzeptanzkriterien der Ritonavir Monographie des Europäischen Arzneibuchs. Zusätzlich sind Spezifikationen für die polymorphe Form, spezifische optische Drehung und von der Europäischen Arzneibuchmonographie nicht beschriebenen Verunreinigungen in der Wirkstoffspezifikation enthalten.

Die analytischen Methoden sind ausreichend beschrieben. Die Prüfmethoden sind die des Europäischen Arzneibuchs und In-House Methoden. Die Eignung der In-House Methoden ist durch Validierungsuntersuchungen nachgewiesen. Die bei den Methoden verwendeten Referenzsubstanzen sind hinreichend charakterisiert.

Chargenanalysendaten von Ritonavir zeigen die Einhaltung der mit der Wirkstoffspezifikation festgelegten Qualität. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Chargen.

Der Wirkstoff Ritonavir ist in transparente Polyethylenbeutel verpackt, diese wiederum in schwarze Polyethylenbeutel. Die Polyethylenbeutel sind aus LDPE (Low Density Polyethylene) und LLDPE (Linear Low Density Polyethylene) hergestellt. Die Beutel werden in ein HDPE Fass gepackt. Die Verpackungsmaterialien entsprechen den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs und relevanter Europäischer Leitlinien.

Stabilitätsuntersuchungen, die der Europäischen Leitlinie ICH Q1A entsprechen, wurden durchgeführt. Die Chargen wurden bei 25°C/60 % RH (60 Monate), 30°C/65 % RH (12 Monate), 30°C/75 % RH (48 Monate) und 40°C/75 % RH (sechs Monate) in dem festgelegten Behälterverschlussystem gelagert. Die Lichtbeständigkeit von Ritonavir wurde anhand von Photostabilitätsuntersuchungen nachgewiesen. Die Ergebnisse dieser Stabilitätsuntersuchungen belegen die beantragte Re-Test Periode von 60 Monate ohne Lagerungshinweis.

Ritonavir Filmtabletten

Bei Ritonavir Filmtabletten handelt es sich um ein generisches Arzneimittel zum Originator Norvir, für das seit 1996 eine EU-Zulassung vorliegt. Die Fertigung der Filmtabletten erfolgt bei Hetero Labs Ltd. (Indien), bevor diese für die Co-Verblisterung mit PF-07321332 bei Pfizer Deutschland GmbH (Freiburg, Deutschland) sowie Pfizer S.r.L. (Ascoli Piceno, Italien) zur Verfügung stehen. Alle beteiligten Hersteller sind durch gültige GMP-Zertifikate ausgewiesen.

Die Entwicklung des generischen Produkts Ritonavir Filmtabletten bei Hetero Labs Ltd. ist ausreichend detailliert dargestellt. Das Fertigprodukt entspricht hinsichtlich seiner physico-chemischen Produkteigenschaften sowie biopharmazeutischen Spezifikationen denen des Originators Norvir und ist damit gleichwertig.

Das Herstellungsverfahren umfasst die Anfertigung einer Vormischung, Sieben, Heißschmelzen, Mahlen, Sieben, Feuchtgranulieren, bevor die Masse zu Tabletten verpresst und anschließend überzogen wird. Alle Herstellungsschritte incl. Kontrollparameter sind hinreichend beschrieben und anhand von Entwicklungsergebnissen begründet. Die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit des gesamten Herstellungsverfahrens wurde für Chargengrößen zwischen 120,000 und 1,200,000 Filmtabletten validiert. Die gleichbleibende Qualität des Produkts hinsichtlich seiner zuvor definierten Produkteigenschaften ist somit sichergestellt.

Alle sonstigen Bestandteile erfüllen die Qualitätskriterien der Monographien des Europäischen Arzneibuchs.

Die vorgelegten Spezifikationen für die Freigabe sowie für die Haltbarkeit sind geeignet für die Kontrolle des Fertigprodukts. Sie basieren bezüglich der Verunreinigungen auf den Spezifikationen von bereits zugelassenen Präparaten, die zur Qualifizierung von Verunreinigungen hinzugezogen werden können. Die analytischen Methoden wurden beschrieben, und Validierungsdaten wurden vorgelegt. Chargenanalysendaten von vier Chargen wurden vorgelegt. Diese belegen ausreichend die Qualität und Kontrolle des Fertigprodukts.

Verunreinigungen im Fertigprodukt wurde diskutiert. Eine Risikoabwägung bezüglich der Bildung von Nitrosaminen wurde durchgeführt und es wurde erklärt, dass kein Risiko bezüglich der Bildung von Nitrosaminen im Fertigprodukt besteht.

Auf Basis von Stabilitätsdaten dreier Produktionschargen ist eine Haltbarkeit von 12 Monaten für Ritonavir Filmtabletten als Bulkware belegt.

Relevante Aspekte für das kombinierte Arzneimittel Paxlovid

Das Arzneimittel Paxlovid besteht aus zwei Nirmatrelvir (PF-07321332) 150 mg Filmtabletten und einer Ritonavir 100 mg Filmtablette. Zur Erleichterung der täglichen Einnahme sind alle 3 Filmtabletten in einem Blister zusammen verpackt.

Die beantragte Haltbarkeit von 12 Monaten ist basierend auf den vorgelegten Stabilitätsdaten und unterstützenden Untersuchungen soweit gerechtfertigt.

Die Lagerungsbedingungen "Nicht über 25°C lagern", "Nicht kühlen oder einfrieren" werden akzeptiert.

In Bezug auf die Qualität des Arzneimittels erfüllt das Arzneimittel nach der notwendigen Prüfung und auch in Anbetracht des noch relativ frühen Entwicklungsstandes die notwendigen Anforderungen.

Eine Nachbesserung einiger Qualitätsdaten während des Zulassungsverfahrens wird erwartet.

Nicht-Klinik

Pharmakologie

Paxlovid (Nirmatrelvir [PF-07321332]) ist ein potenter und selektiver peptidomimetischer (Peptid-ähnlicher) Inhibitor der 3C-ähnlichen (3CL) Protease des Coronavirus, einschließlich der 3CL-Protease von SARS CoV-2. Dies ist ein Enzym, das Coronaviren zur Replikation benötigen. Nirmatrelvir hemmt die virale SARS-CoV-2 Replikation in einem Stadium, das als Proteolyse bezeichnet wird und vor der viralen RNA-Replikation stattfindet. Die Hemmung der 3CL-Protease macht das Protein unfähig, Polyproteinvorläufer zu verarbeiten, was zur Verhinderung der viralen Replikation führt. Die gleichzeitige Anwendung mit einer niedrigen Dosis Ritonavir trägt dazu bei, den Stoffwechsel bzw. den Abbau von Nirmatrelvir zu verlangsamen, so dass es im Körper länger in höheren Konzentrationen aktiv bleiben kann, um die Bekämpfung des Virus zu unterstützen.

Primäre Pharmakodynamik (PD)

Die antivirale Aktivität von Nirmatrelvir wurde in primären menschlichen Lungen-Alveolarepithel-Zelllinie (dNHBE-Zellen) getestet. Nirmatrelvir [PF-07321332] zeigte nach einer dreitägigen Exposition eine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2 mit einer 50 % wirksamen Konzentrationen (EC_{50}) von 61.8 nM und einer 90 % wirksamen Konzentration (EC_{90}) von 181 nM. Nirmatrelvir [PF-07321332] zeigte in Zellkulturen eine antivirale Aktivität mit EC_{50} -Werten im niedrigen nanomolaren Bereich ≤ 3 -fach im Vergleich zu USA-WA1/2020 gegen SARS-CoV-2-Isolate, der Varianten Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) und Lambda (C.37). Die Beta (B.1.351)-Variante war die am wenigsten empfindliche getestete Variante mit einer etwa 4-fach reduzierten antiviralen Aktivität von Nirmatrelvir im Vergleich zum USA-WA1/2020-Isolat. Zur antiviralen Aktivität gegen die Omikron-Variante liegen derzeit keine *in-vitro* Daten vor.

Derzeit liegen keine Informationen über antivirale Resistenzen gegen Nirmatrelvir bei SARS-CoV-2 vor. Studien zur Bewertung der Selektion von Resistenzen gegen Nirmatrelvir bei SARS-CoV-2 in Zellkulturen und klinischen Studien sind noch nicht abgeschlossen. Die Bewertung der *in vitro* Resistenzentwicklung ist daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Es liegt nur eine *In-vitro*-Resistenzselektionsstudie mit der murinen Hepatitis-Virus (MHV)-3CL-Protease vor. Sie zeigte eine 4,4- bis 5-fache Abnahme der Empfindlichkeit von PF 07321332 gegenüber mutierten Viren mit 5 Mutationen (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) in der MHV-3CL-Protease nach 10 Passagen in Zellkultur. Inwieweit dies für SARS-CoV-2 relevant ist, ist nicht bekannt. Bei einer höheren Konzentration von $50 \times EC_{50}$ wurde kein Virus produziert. Nirmatrelvir weist eine geringe Zytotoxizität (CC_{50}) bei Säugetierzelllinien auf.

Insgesamt war die zytotoxische Wirkung von Nirmatrelvir in den untersuchten Zellmodellen gering mit einem guten Selektivitätsindex gegen die 3CL-Proteasen der Coronaviren, inklusive der von SARS-CoV-2.

In vivo

Zur Bewertung der antiviralen Wirksamkeit von Nirmatrelvir gegen SARS-CoV-2 wurden zwei *In-vivo*-Modelle mit einem - an die Maus angepassten Virus -, SARS-CoV-2-MA10, durchgeführt. Nirmatrelvir zeigte eine antivirale Wirksamkeit in diesem Maus-Modell, wobei ungefähr 1x EC₉₀ bei zweimal täglich 300 mg/kg und 4-7x EC₉₀ bei einer zweimal täglichen Dosis von 1000 mg/kg Nirmatrelvir bei C_{min} erreicht wurde. Die Behandlung mit Nirmatrelvir in einer oralen BID-Dosis von 300 oder 1000 mg/kg schützte die Mäuse signifikant vor Gewichtsverlust und reduzierte die Virustiter in der Lunge um etwa 1,39 log bzw. 1,91 log im Vergleich zur Placebogruppe. Die histopathologische Analyse der Lungen der behandelten Mäuse zeigte, dass die meisten der infizierten Mäuse multifokale Lungenläsionen aufwiesen, die jedoch in den mit Nirmatrelvir behandelten Mäusen im Vergleich zu den unbehandelten Mäusen deutlich reduziert waren.

Es wurden keine Tierstudien durchgeführt, um die Reduktion der Viruslast in den oberen Atemwegen und die Auswirkungen der Nirmatrelvir-Behandlung auf die Virusübertragung zu bewerten. Ferner wurden keine Studien durchgeführt, um die Wirkung der Nirmatrelvir - Behandlung in infizierten Tiermodellen mit den unterschiedlichen Varianten (VOC) von SARS-CoV-2 zu analysieren.

Sekundäre Pharmakologie

Nirmatrelvir wurde *in vitro* auf potenzielle sekundäre pharmakodynamische Aktivität gegen eine Reihe von Enzymen, Rezeptoren und Ionenkanälen getestet. Es wurde keine signifikante Aktivität bis zu einer Konzentration von 100 µM Nirmatrelvir beobachtet (78x die vorhergesagte menschliche ungebundene Nirmatrelvir-C_{max} bei einer zweimal täglichen Dosis von 300/100 mg PF-07321332/Ritonavir; vorhergesagte C_{max} ungebunden 2,56 µM).

Zusätzlich wurde eine potentielle Hemmung von Nirmatrelvir auf 11 Phosphodiesterase (PDE)-Subtypen (PDEs 1 bis 11) getestet. Die IC₅₀-Werte wurden für alle getesteten PDE-Subtypen mit >200 µM bestimmt (das 78-fache der vorhergesagten humanen ungebundenen Nirmatrelvir-C_{max} bei einer zweimal täglichen Dosis von 300/100 mg PF-07321332/Ritonavir).

Sicherheitspharmakologie

Es wurden fünf Studien (hERG, Meerschweinchenherz-Langendorff-Perfusion, Rattenaorten-Organbad, ZNS- und Atmung in der Ratte, Telemetrie im Affen) zur Sicherheitspharmakologie in Übereinstimmung mit den Anforderungen der ICH-Richtlinie S7A durchgeführt.

In einem bezüglich kardialer Fragestellungen erweiterten Standardprogramm zur Sicherheitspharmakologie (in Übereinstimmung mit den Anforderungen der ICH-Richtlinie S7A) wurden keine schwerwiegenden, nicht monitorierbaren Befunde beobachtet.

Zusammenfassend wird festgestellt, dass das eingereichte nicht-klinische Pharmakologieprogramm für dieses Verfahren als ausreichend angesehen wird.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir wurde an Ratten, Hunden, Affen und Kaninchen bestimmt.

Absorption

PF-07321332 wurde schnell resorbiert und wies eine mäßige Clearance auf, mit einem mäßigen bis niedrigen V_{ss}, was zu t_{1/2}-Werten von fünf Stunden bei Ratten und <1 Stunde bei Affen führte.

In allen Studien und Spezies wurde eine relevante systemische Exposition ohne konsistente geschlechtsspezifische Unterschiede bei Ratten und Affen, nachgewiesen.

Verteilung

Nirmatrelvir wurde bei Ratten, Affen und Menschen mäßig an Plasmaproteine gebunden und unterschied sich nicht nennenswert zwischen diesen Spezies. Eine konzentrationsabhängige Proteinbindung wurde in Kaninchenplasma (2 bis 200 µM, 1 bis 80 %), nicht aber in Ratte, Affe und Mensch (0,3 bis 10 µM, 31-48 %) beobachtet. Nirmatrelvir verteilte sich bei der Ratte (0,83), dem Affen (0,68) und dem Menschen (0,60) bevorzugt im Plasma im Vergleich zu Blutzellen. Anzumerken ist allerdings, dass bis jetzt keine *In-vivo*-Verteilungsstudie (QWBA) durchgeführt wurde.

Metabolismus

Der Metabolismus von Nirmatrelvir wurde *in vitro* in Lebermikrosomen (Maus, Ratte, Hamster, Kaninchen, Affe und Mensch), Hepatozyten (Ratte, Affe und Mensch) und *in vivo* in Ratten und Affen untersucht. Insgesamt wurden sechs Metaboliten nachgewiesen, die aus Hydroxylierungs-, Dehydrierungs- und Hydrolysereaktionen stammen. Der wichtigste Metabolit war M4 (PF-07329268), ein oxidativer Metabolit, der durch Hydroxylierung an der 5-Position des Pyrrolidinonrings entsteht. Alle oxidativen Metaboliten wurden von CYP3A4/5 gebildet, wobei andere CYP-Enzyme nur eine untergeordnete Bedeutung hatten. Die unveränderte Ausgangssubstanz war die am häufigste vorkommende substanzbezogene Entität im Ratten- und Affenplasma sowie im Rattenurin und in der Galle.

Es wird angenommen, dass CYP3A4 den größten Beitrag ($f_m = 0,99$) zum *In-vitro*-Metabolismus von Nirmatrelvir leistet und CYP3A5 kein signifikanter Beitrag zum Metabolismus von Nirmatrelvir zuzuschreiben ist. Neben den oxidativen Biotransformationswegen wurde auch ein Metabolit M5 (PF-07320267), der durch hydrolytische Spaltung einer Amidbindung in Nirmatrelvir entsteht, als geringerer Metabolit im Blutkreislauf und in den Ausscheidungen von Tieren nachgewiesen. M7 (PF-07852082), das Acyl-Glucuronsäure-Konjugat von M5 (durch UGT2B4 und 2B7), wurde im menschlichen Urin in Spuren nachgewiesen. Vergleichbar zu den Ergebnissen im Tier, war unverändertes Nirmatrelvir die hauptsächlich zirkulierende, substanzbezogene Entität im Plasma gesunder Erwachsener, denen eine orale Einzeldosis von 300 mg Nirmatrelvir in Gegenwart von Ritonavir verabreicht wurde.

Ausscheidung

Der Prozentsatz der unverändert ausgeschiedenen Nirmatrelvir-Dosis lag bei Ratten bei 17 % im Urin, 9 % in der Galle und bis zu 11 % in den Fäkalien, bei Affen bei 7 % im Urin und 4 % in den Fäkalien.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Nirmatrelvir führt *in vitro* zu keiner Hemmung von CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 oder CYP1A2 bei klinisch relevanten Konzentrationen. *In-vitro*-Studienergebnisse zeigten allerdings, dass PF-07321332 ein Induktor von CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 und CYP2C9 sein könnte. Die klinische Relevanz ist unbekannt. Basierend auf *In-vitro*-Daten hat Nirmatrelvir ein geringes Potenzial zur Hemmung von BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 und OCT2. Nirmatrelvir besitzt jedoch generell das Potenzial, MDR1, MATE1, OCT1 und OATP1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen zu hemmen.

Zusammenfassend wird festgestellt, dass die vorgelegten nichtklinischen pharmakokinetischen Studien für dieses Verfahren ausreichend sind.

Toxikologie

Das nichtklinische Toxikologieprogramm für Nirmatrelvir wurde den Anforderungen ICH M3 (R2) entsprechend und unter Berücksichtigung der vorgeschlagenen Behandlungsdauer von 5 Tagen durchgeführt. Die für die GLP-konformen Zulassungsstudien verwendeten Spezies umfassten Ratten und Affen und werden aufgrund des ähnlichen PK-Profiles bei diesen Spezies im Vergleich zum Menschen als geeignet angesehen (in diesem Stadium liegen nur *In-vitro*-Vergleichsdaten vor).

In keiner der zulassungsrelevanten GLP-Studien zur Toxizität an Ratten und Cynomolgus-Affen wurden unerwünschte Wirkungen festgestellt. Die NOAELs waren die höchsten verabreichten Dosen.

Mikroskopische Befunde, die in der Leber, Schilddrüse und Hypophyse von Ratten beobachtet wurden, stehen im Einklang mit einer bekannten rattenspezifischen Reaktion auf die hepatische Enzyminduktion. Dieser Mechanismus wird in der Regel als wenig bis gar nicht relevant für den Menschen angesehen.

Studien zur Toxizität von Ritonavir mit wiederholter Gabe zeigten Targetorgantoxizitäten in der Leber, der Netzhaut, der Schilddrüse und den Nieren. Die Veränderungen in der Leber betrafen hepatozelluläre, biliäre und phagozytäre Elemente und wurden von einem Anstieg der Leberenzyme begleitet. Eine Hyperplasie des retinalen Pigmentepithels und eine Degeneration der Netzhaut wurden in allen mit Ritonavir durchgeführten Studien an Nagetieren beobachtet, jedoch nicht bei Hunden. Ultrastrukturelle Anzeichen deuten darauf hin, dass diese Netzhautveränderungen möglicherweise auf eine Phospholipidose zurückzuführen sind. Die klinischen Studien ergaben jedoch keine Hinweise auf arzneimittelinduzierte Augenveränderungen beim Menschen. Alle Schilddrüsenveränderungen waren nach Absetzen von Ritonavir reversibel.

Bei Ratten wurden Nierenveränderungen einschließlich tubulärer Degeneration, chronischer Entzündung und Proteinurien festgestellt, die vermutlich auf eine artspezifische Spontanerkrankung zurückzuführen sind.

Genotoxizität und Karzinogenität

Standard *in vitro* und *In vivo* Untersuchungen zur Genotoxizität verliefen negativ. Die Behandlungsdauer ist auf 5 Tage begrenzt, deshalb wurden Langzeittierstudien zur Karzinogenität im Einklang mit der Richtlinie ICH S1A nicht durchgeführt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Das komplette Standardprogramm an Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurde mit oral verabreichtem Nirmatrelvir bei Ratten und Kaninchen in Dosierungen bis zu 1000 mg/kg/Tag durchgeführt. Endgültige Studienberichte liegen für die Studien zur embryofötalen Entwicklung an der Ratte und dem Kaninchen vor, vorläufige, ungeprüfte, für die Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung. Die Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung ist noch nicht abgeschlossen.

In der Studie zur männlichen und weiblichen Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung an Ratten wurden keine nachteiligen Auswirkungen von Nirmatrelvir auf die männlichen und weiblichen Tiere der F0 Generation und deren Reproduktionsleistung festgestellt. Ebenfalls wurden keine behandlungsbedingten nachteiligen Auswirkungen von Nirmatrelvir auf die frühe Embryonalentwicklung gesehen. Beim NOAEL von 1000 mg/kg/Tag für die Fo Generation und die Fertilität wurde, basierend auf den AUC-Expositionswerten, ein Sicherheitsabstand von 4,3-fach zur Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosierung ermittelt.

In der Studie zur embryofötalen Entwicklung an Ratten wurde gezeigt, dass Nirmatrelvir weder maternale und fetale Toxizität noch Teratogenität hervorruft. Der NOAEL für die maternale- und embryofötale Toxizität lag bei 1000 mg/kg/Tag, was, basierend auf den AUC-Expositionswerten, einem Sicherheitsabstand von 7,8-fach zur Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosierung entspricht.

In der Studie zur embryofötalen Entwicklung an Kaninchen wurden während des Behandlungszeitraums bei der hohen Dosis von 1000 mg/kg/Tag eine geringe, jedoch nicht schädliche, Zunahme der mütterlichen Körpergewichte und Nahrungsaufnahme festgestellt. In dieser Dosierung wurde auch ein Nirmatrelvir-bedingtes signifikant erniedrigtes Gewicht der Föten im Vergleich zur Kontrolle beobachtet. Bei der Untersuchung der Föten zeigte sich eine, im Vergleich zur Studien- und historischen Kontrolle der Studieneinrichtung, erhöhte Inzidenz an Skelettmalformationen (verschmolzene Sternebrae) und viszeralen/skelettalen Variationen (kleine Gallenblase, falsch ausgerichtete Sternebrae, verbogener Zungenbeinbogen). Allerdings argumentiert der Antragsteller, dass aufgrund der eingeschränkten historischen Kontrolldatenbank der Studieneinrichtung, die oben genannten Befunde nicht als behandlungsbedingt angesehen wurden, wenn man ihre Häufigkeit mit größeren historischen Kontrolldatenbanken vergleichbarer Prüfeinrichtungen vergleicht. Derzeit ist nicht bekannt, inwieweit zwischen den maternalen Effekten, dem erniedrigten Fötengewichten und dem Auftreten von Malformationen und Variationen bei den Föten ein Zusammenhang besteht. Eine Diskussion vom Antragsteller hierzu wird im Zulassungsverfahren erbeten. Der NOAEL für die embryofötalen Effekte beim Kaninchen lag bei 300 mg/kg/Tag, was, basierend auf den AUC-Expositionswerten, einem Sicherheitsabstand von 2,8-fach zur Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosierung entspricht.

Was Ritonavir betrifft, so wurde bei Ratten und Kaninchen Entwicklungstoxizität, vor allem bei maternal toxischen Dosen, festgestellt, während bei Ratten keine Auswirkungen auf die Fertilität zu beobachten war (s. englischsprachige genehmigte SPC für NORVIR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/norvir-epar-product-information_en.pdf).

Auf Grundlage der bisher vorliegenden nicht-klinischen und klinischen Daten zu Nirmatrelvir und Ritonavir (keine Erfahrungen während der Schwangerschaft, Reproduktionstoxizität in Tierstudien) wird für die Anwendung von Paxlovid während der Schwangerschaft entsprechend der "Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling" (EMA/CHMP/203927/2005) die folgende Empfehlung als angemessen erachtet: „Die Anwendung von Paxlovid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.“. Die vom Antragsteller vorgeschlagenen Empfehlungen zur Anwendung während der Stillzeit und zum möglichen Einfluss auf die Fertilität sind akzeptabel.

Kombinationsstudien zur Toxizität

Es wurden keine Kombinationsstudien mit der Verabreichung von Nirmatrelvir mit Ritonavir durchgeführt oder geplant. Ritonavir ist ein bereits auf dem Markt befindliches Arzneimittel, welches als PK-Booster mit einem gut charakterisierten nichtklinischen und klinischen Sicherheitsprofil, eingesetzt wird. Es werden keine sich überschneidenden oder additiven Toxizitäten zwischen Nirmatrelvir und Ritonavir erwartet, da nach der Verabreichung von PF-07321332 an Ratten und Affen über einen Zeitraum von bis zu einem Monat keine Targetorgane für toxische Wirkungen identifiziert wurden.

Die vorgelegten nichtklinischen Toxikologie-Studien werden insgesamt als ausreichend für dieses Verfahren bewertet.

Klinik

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik (PK) von Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir) wurde in 7 klinischen Phase-1-Studien in Gesunden untersucht, von denen 4 Studien bereits abgeschlossen sind. In diesen Studien wurden verschiedene Dosierungen und Formulierungen von Nirmatrelvir nach Einmal- und Mehrfachgabe angewendet.

- Studie 1001 („First-in-Human“-Studie)
- Studie 1010 (Studie in Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion; noch nicht abgeschlossen)
- Studie 1011 (Studie in Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion)
- Studie 1012 (Studie zur Arzneimittelwechselwirkung mit Dabigatran; noch nicht abgeschlossen)
- Studie 1013 (Studie zur Arzneimittelwechselwirkung mit Midazolam; noch nicht abgeschlossen)
- Studie 1014 (Studie zur Arzneimittelwechselwirkung mit Carbamazepin)
- Studie 1015 (Studie zur Arzneimittelwechselwirkung mit Itraconazol)

Nirmatrelvir wird zusammen mit Ritonavir eingenommen. Ritonavir dient dabei als pharmakokinetischer Verstärker um höhere Plasmaspiegel von Nirmatrelvir zu erreichen.

Absorption

Die Absorption von Nirmatrelvir wurde nach Einmal- oder Mehrfachgabe von verschiedenen Dosierungen mit und ohne Ritonavir in der Phase-1-Studie 1001 untersucht. Nach Einnahme der beantragten Dosis von 300 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir in Gesunden betrug $C_{\max}$ 2210 ng/ml und $AUC_{\inf}$ 23010 ng*h/ml (Studie 1014).

Die Halbwertszeit von Nirmatrelvir bei gleichzeitiger Einnahme mit 100 mg Ritonavir lag bei ca. 7 Stunden und unterstützt eine 2x tägliche Einnahme von Paxlovid. $C_{\max}$ wurde im Mittel nach ca. 4 h erreicht ($T_{\max}$). Die Steady-State-Konzentrationen wurden nach 2 Tagen erreicht.

Einfluss von Nahrung auf die Absorption

Der Einfluss von Nahrung auf die Absorption von Nirmatrelvir wurde in zwei Studien untersucht – mit 250 mg Nirmatrelvir allein (Studie 1001 Teil 3) und in Kombination mit 100 mg Ritonavir (Studie 1001 Teil 1). Nach Einnahme zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit und 100 mg Ritonavir war die AUC von Nirmatrelvir ähnlich und $C_{\max}$ um 15,3 % erhöht verglichen mit der Einnahme von Nirmatrelvir zusammen mit 100 mg Ritonavir im nüchternen Zustand. Daraus wurde geschlossen, dass Paxlovid unabhängig von Nahrung eingenommen werden kann.

Verteilung

Die Plasmabindung von Nirmatrelvir beträgt 69 %. Die Plasmabindung von Ritonavir beträgt 98 bis 99 %.

Eliminierung

Die Studie 1001 (Teil 4) hat gezeigt, dass Nirmatrelvir hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, wenn der Wirkstoff zusammen mit Ritonavir eingenommen wurde. Insgesamt wurden 49,6 % der Dosis von Nirmatrelvir im Urin und 35,3 % in den Fäzes wiedergefunden.

Untersuchungen am Menschen mit radioaktiv markiertem Ritonavir zeigten, dass die Ausscheidung von Ritonavir in erster Linie über das hepatobiliäre System erfolgt. Ca. 86 % der radioaktiv markierten Substanz wurden im Stuhl wiedergefunden, vermutlich handelt es sich bei einem Teil davon um nicht absorbierte Substanz. Die Ausscheidung von Ritonavir über die Niere ist von untergeordneter Bedeutung.

Biotransformation

In vitro Studien haben gezeigt, dass Nirmatrelvir hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert wird. Wenn Nirmatrelvir zusammen mit Ritonavir, einem starken CYP3A4-Inhibitor, eingenommen wird, wird Nirmatrelvir hauptsächlich unverändert ausgeschieden (55 % im Urin und 27,5 % in den Fäzes; Studie 1001). Geringe Mengen an oxidativen Metaboliten (M5, M8) wurden im Urin und in den Fäzes gefunden.

Ritonavir wird in erste Linie durch CYP3A4 und in geringerem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In der Phase-1-Studie 1011 wurde der Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die PK von Nirmatrelvir untersucht. Es erhielten jeweils 8 Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung sowie 10 gesunde Studienteilnehmer eine Einmaldosis von 100 mg Nirmatrelvir zusammen mit Ritonavir. Ritonavir wurde dabei vor und während der Einnahme von PF-07321332 angewendet um die maximale Plasmakonzentration von Nirmatrelvir zu erreichen.

Die PK-Parameter AUC und $C_{\max}$ von Nirmatrelvir erhöhten sich mit abnehmender Nierenfunktion. Im Vergleich zu Gesunden war die AUC in Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung im Mittel um etwa 24 %, bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung um 87 % und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um 204 % erhöht. $C_{\max}$ war im Vergleich zu Gesunden im Mittel um 29 bis 48 % erhöht (abhängig vom Grad der Nierenfunktionsstörung).

Basierend auf diesen Ergebnissen und den zurzeit vorliegenden Daten, wird für die Anwendung von Paxlovid in Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die folgende Empfehlung gegeben:

- Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung sollte die Paxlovid-Dosis auf 150 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir alle 12 Stunden über fünf Tage reduziert werden, um eine erhöhte Toxizität aufgrund einer Überexposition zu vermeiden.
- Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Paxlovid kontraindiziert.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (vorläufige Auswertung)

In der Phase-1-Studie 1010 wurde der Einfluss einer eingeschränkten Leberfunktion auf die PK von Nirmatrelvir untersucht. Es erhielten jeweils acht Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sowie 8 gesunden Studienteilnehmer 100 mg Nirmatrelvir zusammen mit Ritonavir. Basierend auf den vorläufigen Daten dieser Studie waren AUC und $C_{\max}$ von Nirmatrelvir vergleichbar zwischen Gesunden und Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung. Eine Dosisanpassung von Nirmatrelvir bei Patienten mit milder und mäßiger Leberfunktionsstörung erscheint daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht notwendig.

Die Anwendung von Ritonavir ist in Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert, so dass Paxlovid in Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden darf.

Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen

- Anfälligkeit von Paxlovid für Interaktionen

- CYP3A4-Induktoren

In der Studie 1014 wurde die Wirkung von Carbamazepin, einem starken CYP3A4-Induktor, auf die PK von Nirmatrelvir/Ritonavir in 12 gesunden Studienteilnehmern untersucht. Bei gleichzeitiger Einnahme von Paxlovid mit Carbamazepin waren die PK-Parameter AUC_{inf} und C_{max} von Nirmatrelvir um 55 % bzw. 43 % niedriger als bei der Einnahme von Paxlovid ohne Carbamazepin. Die Halbwertszeit von Nirmatrelvir betrug 3,8 h im Vergleich zu 6,05 h ohne Carbamazepin. AUC_{inf} und C_{max} von Ritonavir waren bei gleichzeitiger Einnahme mit Carbamazepin sogar um 83 % bzw. 74 % erniedrigt.

Basierend auf diesen Ergebnissen ist die Einnahme von Paxlovid zusammen mit starken CYP3A4-Induktoren kontraindiziert, da die für die Wirksamkeit erforderlichen Plasmaspiegel von Nirmatrelvir nicht erreicht werden.

- CYP3A4-Inhibitoren

In der Studie 1015 wurde die Wirkung von Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, auf die PK von Nirmatrelvir in elf gesunden Studienteilnehmern untersucht. Die PK-Parameter AUC_{tau} und C_{max} von Nirmatrelvir waren bei gleichzeitiger Einnahme mit Itraconazol im Mittel um 39% bzw. 19 % erhöht; AUC_{tau} und C_{max} von Ritonavir waren bei gleichzeitiger Einnahme mit Itraconazol um 21 % bzw. 15 % erhöht. Eine gleichzeitige Einnahme von Paxlovid zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren sollte nur unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

- Ritonavir als Auslöser für Arzneimittelwechselwirkungen

Ritonavir ist ein starker Inhibitor von CYP3A4- und dem Transporter P-gp. Zwei Wechselwirkungsstudien mit Midazolam (CYP3A4-Substrat) und Dabigatran (P-gp-Substrat) sind noch nicht abgeschlossen. In der Wirkstärke 100 mg ist Ritonavir ein häufig angewendeter und etablierter pharmakokinetische Verstärker in der HIV-Therapie. Die dadurch bekannten Arzneimittelinteraktionen und Kontraindikationen von Ritonavir gelten auch für Paxlovid.

Populationspharmakokinetik

Das vorläufige Populationspharmakokinetik (popPK)-Modell und die modellbasierten Simulationen werden nicht als valide/zuverlässig angesehen. Die Schwächen des Modells liegen in einer falschen Spezifizierung des Restfehlermodells, dem Ausschluss von Restfehlern aus der Simulation und der großen Diskrepanz (mehr als das Zweifache) bei der Schätzung der terminalen Halbwertszeit zwischen dem Populationsansatz (15 Stunden)

und den nicht-kompartimentelle Datenanalyse (NCA)-Berechnungen (7 Stunden). Zudem ist die Validität der PK-Vorhersagen eingeschränkt, weil sie mit der Tablettenformulierung projiziert wurden, während das Modell unter Verwendung der Suspensionsformulierung entwickelt wurde, insbesondere, weil die Tabletten zu einer Maximalkonzentration führen, die im Durchschnitt 44 % niedriger ist als die der Suspensionsformulierung.

Der analysierte Datensatz besteht aus sehr wenigen Daten gesunder Probanden (n=20). Es wird davon ausgegangen, dass das Modell durch die Einbeziehung umfassenderer Daten, insbesondere auch von Patienten in zulassungsrelevanten Phase-2/3-Studien, besser informiert werden kann. Deshalb ist eine Aktualisierung des Modells durch Einbeziehung weiterer Daten notwendig.

Der Einfluss von Kovariaten (Alter, Körpergewicht, BMI, ethnische Zugehörigkeit, Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Darreichungsform, Krankheit) sollte im Rahmen der Aktualisierung des Modells näher untersucht werden. Es sollten klare Dosierungsempfehlungen für bestimmte Subgruppen gegeben werden (z.B. für ältere, übergewichtige und untergewichtige Patienten), oder eine Warnung vor der Anwendung für diese Subgruppen, falls Daten dazu nicht in das Modell eingeflossen sind. Diese aktualisierte popPK-Analyse soll im Rahmen des Zulassungsverfahrens zur Verfügung stehen.

Aufgrund der oben genannten Limitationen des vorläufigen popPK-Modells wurden auch die darauf basierenden vorgelegten Simulationen für die Dosierung in 12- bis 17-Jährigen zum jetzigen Zeitpunkt als nicht ausreichend erachtet. Des Weiteren liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit von Paxlovid bei Jugendlichen vor. Aufgrund dessen kann eine Anwendung bei Jugendlichen von Seiten des BfArM nicht empfohlen werden.

Verlässliche Aussagen zur Sicherheit einer verspäteten Einnahme ausgelassener Dosen und den damit verbundenen Plasmaspiegelerhöhungen können zu diesem Zeitpunkt nicht getroffen werden, sodass ein Sicherheitsrisiko gegenwärtig nicht ausgeschlossen werden kann. Die verfrühte Einnahme der nächsten Dosis könnte zu einer möglicherweise sicherheits-relevanten Steigerung der Plasmaspiegel führen. Im Artikel 5 (3) Verfahren der EMA wurde auf weitere Kennzeichnung von Informationen bezüglich der Einnahme einer ausgelassenen oder erbrochenen Dosis bzw. einer doppelten Dosis verzichtet. Ohne diesbezügliche Hinweise in den Produktinformationstexten besteht jedoch das Risiko, dass ein Patient bei einer ausgelassenen Dosis eine doppelte Dosis nimmt und dadurch Plasmaspiegel erreicht, für die keine Daten zur Toxizität vorliegen und möglicherweise schwere Nebenwirkungen erleidet. Andersherum könnte ein Patient ohne Informationen aus Sorge vor Nebenwirkungen wenige Stunden nach der geplanten Einnahme auf die Einnahme einer weiteren Dosis verzichten. Auch wenn hierfür keine aussagekräftigen Daten vorliegen, erscheinen für diese Fälle Hinweise an den Patienten auf Basis einer Risikoabschätzung angebracht.

Hierfür wird der Zeitpunkt acht Stunden nach Einnahme als maßgeblicher Zeitpunkt für die Entscheidung gewählt, die Dosis nachzuholen oder auszulassen, da basierend auf Simulationen für diesen Zeitpunkt am ehesten zu erwarten ist, dass die meisten Patienten in diesem Szenario Steady-State C_{trough} Konzentrationen oberhalb der EC90 aufrechterhalten. Die Limitationen des popPK Models bleiben jedoch bestehen. Das Zeitfenster von acht Stunden war jedoch auch Teil des Studienprotokolls der klinischen Phase 2/3 Studie C4671005. Um ein zu starkes Absinken der Plasmaspiegel mit einem einhergehenden Verlust der Wirksamkeit zu vermeiden und dabei die mit einer Plasmaspiegelerhöhung verbundenen Risiken zu minimieren, wird daher analog zur Durchführung der Studie C4671005 empfohlen, den Patienten anzuraten die Einnahme einer ausgelassenen Dosis so bald wie möglich nachzuholen, wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als acht Stunden zurückliegt, und dann die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 8 Stunden oder länger zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge einzunehmen.

Zusätzlich sind Handlungsempfehlungen für Patienten, die nach der Einnahme von Paxlovid erbrechen, angebracht, da Erbrechen zu den möglichen COVID-19 Symptomen und den möglichen Nebenwirkungen von Paxlovid gehört. Es liegen jedoch keine Daten zur Pharmakokinetik bei Erbrechen vor. Eine Handlungsempfehlung wird daher basierend auf der durchschnittlichen Zeit bis zur Magenentleerung gemacht. Wenn nach einer Einnahme auf nüchternen Magen innerhalb von 30 Minuten erbrochen wird, sollte die gesamte Dosis noch einmal eingenommen werden. Wenn das Erbrechen später als 30 Minuten nach der nüchternen Einnahme geschieht, sollte, um möglicherweise sicherheitsrelevante Steigerungen der Plasmaspiegel zu vermeiden, keine weitere Dosis eingenommen werden.

Da sich die durchschnittliche Zeit der Magenpassage bei Einnahme mit einer Mahlzeit erhöht, jedoch abhängig von der Zusammensetzung und Größe der Mahlzeit genaue Abschätzungen schwierig zu treffen sind und keine Daten zur Pharmakokinetik von Paxlovid in diesem Zusammenhang vorliegen, wird empfohlen, auch bei einer Einnahme mit einer Mahlzeit und Erbrechen innerhalb von 30 Minuten die Dosis zu wiederholen. Bei Erbrechen nach Einnahme mit einer Mahlzeit später als 30 Minuten, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Es ist zu bedenken, dass bei der Einnahme einer zusätzlichen Dosis nach Erbrechen eine Dosis am Ende des Behandlungszeitraums fehlt. Jedoch könnte durch Einnahme einer zusätzlichen Dosis nach Erbrechen das Risiko sub-therapeutischer Plasmaspiegel minimiert werden, was insbesondere während der frühen Behandlungsphase von Bedeutung für die klinische Wirksamkeit sein könnte.

Wirksamkeit

Die Bewertung der Wirksamkeit basiert vor allem auf den Ergebnissen einer Zwischenauswertung der klinischen EPIC-HR Studie. Die EPIC-HR Studie war eine randomisierte, doppelt-verblindete, Plazebo-kontrollierte Phase 2/3 Studie.

In dieser Studie wurden nicht hospitalisierte Erwachsene ohne zusätzlichem Sauerstoffbedarf und mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Erkrankungsverlauf untersucht. Einschlusskriterium war eine diagnostizierte COVID-19-Erkrankung ohne zusätzlichem Sauerstoffbedarf mit Symptombeginn innerhalb von 5 Tagen vor Randomisierung. Die Teilnehmer durften nicht geimpft sein oder eine frühere durch einen molekularen Test bestätigte SARS-CoV-2-Infektion gehabt haben. Sie mussten ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19 Krankheitsverlauf haben. Das erhöhte Risiko war definiert über: Alter über 60 Jahre, Übergewicht ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$), aktiver Raucher, Diabetes mellitus, aktive Krebserkrankung, schwere Herzerkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Bluthochdruck, Immunsuppressive Erkrankungen und Therapien, bzw. weitere Vorerkrankungen oder Zustände mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf. Die Patienten wurde 1:1 randomisiert und erhielten entweder 300 mg/150 mg Paxlovid/Ritonavir oder Plazebo zweimal täglich über einen Behandlungszeitraum von 5 Tagen.

Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus

- COVID-19 bedingter Krankenhauseinweisung (≥ 24 Stunden Akutbehandlung in einem Krankenhaus oder einer ähnlichen Akuteinrichtung, einschließlich Notaufnahmen oder Einrichtungen, die zur Deckung des Bedarfs an stationären Behandlungsmöglichkeiten während der COVID-19-Pandemie eingerichtet wurden und spezialisierte medizinische Akutversorgung in einer Einrichtung für betreutes Wohnen oder einem Pflegeheim. Ausgenommen waren Krankenhausaufenthalte zum Zwecke der öffentlichen Gesundheit und/oder der Durchführung klinischer Studien.)
- oder Tod

jeweils erfasst bis Studientag 29 (nach Randomisierung). Das für den primären Endpunkt verwendete mITT-Analyseset inkludierte alle Teilnehmer, die ≤ 3 Tage nach Auftreten der COVID-19-Symptome behandelt wurden und keine monoklonalen Antikörper erhielten.

Zwei relevante sekundäre Endpunkte wurden definiert. Der wichtigste sekundäre Endpunkt, aufgrund des Behandlungsbeginn innerhalb von fünf Tagen, war der oben definierte primäre kombinierte Endpunkt, jedoch analysiert für alle Patienten, die innerhalb von fünf Tagen nach Auftreten der COVID-19 Symptome behandelt wurden und keine monoklonalen

Antikörper erhielten. Um die Wirkung der Behandlung auf die Viruslast zu untersuchen, wurde die Viruslast aus nasopharyngealen Abstrichen über die Zeit analysiert.

Die eingeschlossene Studienpopulation wies einen gleichen Anteil an weiblichen und männlichen Patienten auf und das Durchschnittsalter lag bei 45 Jahren. Nur 19 % der Teilnehmer waren über 60 Jahre. Die meisten Patienten (99,9 %) wiesen mindestens einen Risikofaktor für eine schwere COVID-19 Erkrankung auf, wobei Fettleibigkeit (BMI > 30) mit 37 % der häufigste war. Etwa 36 % waren Raucher, 32 % hatten bei Therapiebeginn Bluthochdruck und 13 % Diabetes. Bei 63 % traten die Symptome innerhalb von ≤ 3 Tagen auf. Etwa 8,2 % der Studienteilnehmer erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Behandlung mit therapeutischen monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19. Insgesamt waren zu Studienbeginn 56 % der Studienteilnehmer seropositiv. Insgesamt betrug die Ausgangsviruslast bei 62 % $\geq 4,0$ Log₁₀ Kopien/mL. Die meisten Patienten mit verfügbaren Sequenzierungsdaten (n=490) waren mit der Delta-Variante infiziert (98,0 %).

Die Ergebnisse der Zwischenauswertung beruhen auf 1.361 der randomisierten Patienten, davon 678 in der Paxlovid Gruppe und 683 in der Placebo Gruppe. Teilnehmer, die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Behandlung mit einem therapeutischen monoklonalen Antikörper gegen COVID-19 erhielten oder voraussichtlich erhalten würden, wurden von der primären (mITT) und der sekundären Analyse (mITT-1) ausgeschlossen (8,2 %).

Die Ergebnisse der Zwischenauswertung der Phase 3 EPIC-HR Studie belegen, dass Paxlovid bei Einnahme innerhalb von drei Tagen nach Symptombeginn ohne zusätzliche Gabe von monoklonalen Antikörper das absolute Risiko für Krankenhauseinweisung oder Tod um 6,3 Prozent (95 % KI: -9,04 % bis -3,59 %) senkte: 0,8 Prozent der Patienten (3/389), die Paxlovid/Ritonavir erhielten, wurden bis Tag 29 nach Einschluss in die Studie hospitalisiert, verglichen mit 7,0 Prozent der mit Placebo behandelten Patienten (27/385); $p = < 0,0001$. Im Durchschnitt verhinderte die Behandlung von Paxlovid bei Einnahme innerhalb von drei Tagen nach Symptombeginn in jedem sechzehnten Patienten einen Krankenhausaufenthalt. Bis Tag 29 wurden bei Patienten, die Paxlovid erhielten, keine Todesfälle gemeldet, im Vergleich zu sieben Todesfällen bei Patienten, die Placebo erhielten. Alle berichteten Todesfälle ereigneten sich bei zuvor hospitalisierten Patienten.

Die Ergebnisse stimmen mit der durchgeführten Analyse in Patienten, die innerhalb von fünf Tagen nach Auftreten der COVID-19 Symptome behandelt wurden und keine monoklonalen Antikörper erhielten, überein, wobei die Effektgröße in dieser Population leicht reduziert ist (-5,77 % [95 % KI: -7,92 % bis -3,61 %; $p < 0,0001$]). Insgesamt wurden 1 % der mit Paxlovid behandelten Patienten (6/607) hospitalisiert, verglichen mit 6,7 % in der mit Placebo behandelten Patienten (41/612). Im Durchschnitt verhinderte die Behandlung von Paxlovid bei Einnahme innerhalb von fünf Tagen nach Symptombeginn in jedem achtzehnten Patienten einen Krankenhausaufenthalt.

Bis Tag 29 wurden bei Patienten, die Paxlovid erhielten, keine Todesfälle gemeldet, im Vergleich zu 10 Todesfällen bei Patienten, die Placebo erhielten. Diese Analyse wird als relevanter für die Patientenpopulation in der klinischen Praxis angesehen, da ein Beginn der Behandlung innerhalb von fünf Tagen nach Auftreten der Symptome als realistischer anzusehen ist.

Die Analyse für alle Teilnehmer, bei denen die Symptome >3 Tage nach Behandlungsbeginn auftraten und eine monoklonale Antikörper Therapie für COVID-19 erhielten stimmten mit den anderen Analysen überein, auch wenn der Effekt etwas geringer ausfiel (-4,79 % [95 % CI: -8,31 % bis -1,28 %; $p=0,0076$]).

Die Kaplan-Meier-Kurve (Ereigniszeitanalyse) zeigte eine Trennung zwischen den Gruppen bei den Ereignissen des primären Endpunkts ab Tag 1. Der positive Effekt einer verminderten Hospitalisierungsrate durch eine 5-tägige Therapie mit Paxlovid konnte konsistent für alle untersuchten Risikofaktoren gezeigt werden mit Ausnahme der Zigarettenraucher.

In der seronegativen Patientenpopulation (basierend auf SARS-CoV-2-Nukleokasid Antikörpern und IgG Antikörpern gegen das SARS-CoV-2 Spike Protein) ergab die Analyse des primären Endpunkts bei Patienten, die innerhalb von fünf Tagen behandelt wurden, Raten von 2 % für Paxlovid und 13,2 % für Placebo und einen Unterschied zu Placebo von -11,5 % (95 % KI -15,8, -7,0, $p = <0,0001$). Im Gegensatz dazu lag die Risikoreduktion in der Untergruppe, der Patienten, die zu Studienbeginn seropositiv für SARS-CoV-2-Antikörper waren (56 %), nur bei -1,2 % (95 % KI: -2,7 % bis -0,2 %; $p=0,0947$). Es ist jedoch anzumerken, dass die Zahl der Ereignisse in der Placebogruppe gering war (3 Krankenhausaufenthalte und 0 Todesfälle) und somit keine robuste Aussage möglich ist. Somit ist unklar, ob die Studienergebnisse auf seropositive Patienten (Geimpfte oder Genese) übertragen werden können.

Zwar führte die Behandlung mit Paxlovid zu einer stärkeren Verringerung der SARS-CoV-2-RNA gegenüber dem Ausgangswert verglichen zu der Behandlung mit Placebo. Es erscheint jedoch zum jetzigen Zeitpunkt verfrüht die Analyse dieses Parameters für die Bewertung in Betracht zu ziehen, da die Viruslast nicht für alle Patienten verfügbar ist, Bedenken hinsichtlich der Methoden zum Umgang mit fehlenden Daten bestehen und logistische Probleme bei der Durchführung der Messung auftraten.

Sequenzierungsdaten bzgl. der Virusvarianten waren für 490 (36 %) der Studienteilnehmer verfügbar. Die häufigste Virusvariante bei Studienbeginn war die Delta Variante (98,0 %), welche als Subvariante Delta (21J) (72,1 %), Delta (21A) (12,5 %) und Delta (21I) (13,3 %) auftrat. Auch wenn die Sequenzierungsdaten begrenzt sind, deuten diese zusammen mit den nichtklinischen Daten darauf hin, dass Paxlovid *in vitro* eine ähnliche Aktivität gegen die in der EU derzeit vorherrschende Delta-Variante aufweist wie gegen das "Wildtyp"-Virus.

Die Interim-Ergebnisse der EPIC-HR Studie deuten weiterhin darauf hin, dass ein Nutzen von Paxlovid sichtbar wird, wenn die Behandlung innerhalb von fünf Tagen nach Auftreten der Symptome begonnen wird, wobei der Nutzen etwas größer ist, wenn die Behandlung innerhalb von drei Tagen begonnen wird. Daten zur Behandlung mit Paxlovid, die später als fünf Tage nach Symptombeginn begonnen wird, liegen nicht vor.

Eine vorläufige Zusammenfassung der finalen Analyse des primären Endpunkts aller in EPIC-HR eingeschlossenen Patienten wurde wenige Tage vor Erstellung dieses Berichts zur Verfügung gestellt. Die Daten der finalen Analyse scheinen auf eine ähnliche Wirksamkeit wie in der Interimsanalyse hinzuweisen. Laut Zusammenfassung führte die Behandlung mit Paxlovid im Vergleich zu Placebo bei Patienten, die innerhalb von drei Tagen nach Auftreten der Symptome behandelt wurden, zu einer Verringerung des absoluten Risikos der COVID-19-bedingten Krankenhausaufenthalte oder Todesfälle aus jeglicher Ursache um 5,81 % (95 % KI -7,78 % bis -3,84 %). In der abschließenden Analyse wurden 0,7 % der Patienten, die Paxlovid erhielten, bis zum 28. Tag nach der Randomisierung in ein Krankenhaus eingewiesen (5/697 Patienten, die in ein Krankenhaus eingewiesen wurden, ohne dass es zu Todesfällen kam), verglichen mit 6,5 % der Patienten, die Placebo erhielten und in ein Krankenhaus eingewiesen wurden oder starben (44/682 Patienten, die in ein Krankenhaus eingewiesen wurden, mit neun Todesfällen). Die statistische Signifikanz dieser Ergebnisse war hoch ($p < 0,0001$). In einem sekundären Endpunkt reduzierte Paxlovid das absolute Risiko einer Krankenhauseinweisung oder eines Todesfalls aus jeglicher Ursache um 5,62 % (95 % KI -7,21, -4,03) im Vergleich zu Placebo bei Patienten, die innerhalb von fünf Tagen nach Symptombeginn behandelt wurden. 0,8 % der Patienten, die Paxlovid erhielten, wurden bis zum Tag 28 nach der Randomisierung ins Krankenhaus eingewiesen oder starben (8/1.039 Krankenhauseinweisungen ohne Todesfälle), im Vergleich zu 6,3 % der Patienten, die Placebo erhielten (66/1.046 Krankenhauseinweisungen mit zwölf Todesfällen in der Folge), mit hoher statistischer Signifikanz ($p < 0,0001$). Da bisher nur limitierte vorläufige Daten der finalen Analyse verfügbar sind, konnten diese noch nicht evaluiert werden. Insgesamt scheinen diese Daten jedoch eine vergleichbare Wirksamkeit von Paxlovid, wie in der Zwischenanalyse, zu zeigen. Der Studienbericht mit der endgültigen Analyse steht noch aus.

Im Fazit führt die Einnahme von 300 mg/150 mg Paxlovid/Ritonavir zweimal täglich innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der COVID-19 Symptome zu einer statistisch signifikanten Verringerung der Hospitalisierungs- oder Sterberate in der Population, die an der EPIC-HR Studie teilnahm.

Unsicherheit bezüglich des Nutzens

Aufgrund des Zeitpunkts der Studiendurchführung und der Einschlusskriterien war die Studienpopulation in EPIC-HR nicht gegen SARS-CoV-2 geimpft und nicht nachweislich von einer früheren SARS-CoV-2 Infektion genesen.

Die Seropositivitätsraten bei Studienbeginn (auf der Grundlage von Anti-N-Antikörpern, sowie IgG, IgM und IgA) legen nahe, dass die Hälfte der Patienten seropositiv waren.

Die Rate der Krankenhauseinweisungen oder Todesfälle bei den seropositiven Patienten in EPIC-HR war zu Studienbeginn sehr niedrig, was auf einen gewissen Schutz durch eine vorherige natürliche Immunisierung hindeuten könnte. Daher ist es naheliegend, dass der Nutzen von Paxlovid bei Geimpften geringer ausfallen dürfte als bei Ungeimpften. Es kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht bewertet werden, ob ein Nutzen in Geimpften oder Genesen vorhanden ist.

Besondere Beobachtung verdient die Wirksamkeit von Paxlovid gegen die Delta-Subvariante (21J). Bei Patienten, die mit dieser Variante infiziert waren, trat eine leichte Häufung von Hospitalisierungen unter Paxlovid auf. Diese Variante weist im Gegensatz zur Subvariante 21A Mutationen im ORF1a auf, welcher für nsp5 (die 3CL-Protease) kodiert. Mutationen in ORF1a wurden auch bei der Omikron-Variante festgestellt. Daher muss dieses Ergebnis weiter beobachtet werden, da Mutationen in diesem Bereich und eine Häufung von Hospitalisierungen unter mit der Delta Subvariante 21J infizierten Patienten auf eine potenzielle Wirksamkeitseinbuße bei besorgniserregenden Varianten (VOCs) hinweisen könnten, die Mutationen in ORF1a aufweisen. Mehr als ein möglicher schwacher Hinweis ist hier jedoch bisher nicht zu erkennen und um einen möglichen Zusammenhang abschließend zu beurteilen, werden weitere Daten benötigt.

Zurzeit liegen keine *in vitro* und *in vivo* Daten zur Wirksamkeit von Paxlovid gegen die Omikron Variante vor. Somit ist unklar, ob Paxlovid wirksam gegen die Omikron Variante ist.

Weiterhin liegen keine Wirksamkeitsdaten zur Anwendung von Paxlovid vor, wenn die Behandlung später als fünf Tage nach Symptombeginn begonnen wurde. Daher erachtet es das BfArM für notwendig darauf hinzuweisen, dass eine Wirksamkeit von Paxlovid nur bis fünf Tage nach Symptombeginn nachgewiesen ist und ein frühestmöglicher Beginn der Therapie essentiell ist. Vor diesem Hintergrund ist das BfArM der Auffassung, dass weitere Informationen hinsichtlich der Art des Nachweises eines positiven SARS-CoV-2 Tests gegeben werden müssen. In dem im Art. 5(3) verabschiedeten „*Conditions of Use document*“ ist nicht spezifiziert, ob und was für ein SARS-CoV-2 Test vor Therapiebeginn vorliegen sollte. In der Zulassungsstudie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, für die ein positiver SARS-CoV-2 PCR Nachweis vorlag. Unter den Bedingungen des hausärztlichen und klinischen Praxisalltags können von der Probenentnahme für einen SARS-CoV-2 PCR Test bis zur Übermittlung des Ergebnisses bis zu 72 Stunden vergehen. Daher erscheint es im Sinne des maximalen Nutzens der Therapie nicht angezeigt einen positiven PCR-Nachweis abzuwarten, bevor die Therapie begonnen werden kann.

Auch wenn Antigenschnelltests (durchgeführt durch geschultes Personal) eine gewisse Fehlerwahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse liefern können (ca. 0,4 – 2 % nach Herstellerangaben), so erscheint es aufgrund des eher guten Sicherheitsprofils in der Abwägung vertretbar eine Therapie mit Paxlovid in der unter Punkt 3 spezifizierten Population auch mit einem positiven Antigenschnelltest zu erlauben. Dementgegen sind Antigenselbsttests als Nachweis nicht geeignet, da hier die gesicherte korrekte Durchführung des Antigentests sowie die entsprechende Zertifizierung eines positiven Nachweises nicht gewährleistet sind. Um hier die Klarheit für die Voraussetzungen der Anwendung von Paxlovid für den Behandler zu erhöhen, wurde ein entsprechender Passus in den deutschsprachigen Conditions of Use document ergänzt.

Während gemäß der Einschlusskriterien Patienten mit einem breiten Spektrum für Risikofaktoren eingeschlossen werden konnten, war die Repräsentation all dieser Gruppen in der Studie nicht gegeben. Während für die Faktoren Alter über 60 Jahre, Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Diabetes mellitus, aktive Krebserkrankung, schwere Herzerkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Raucher eine ausreichende Anzahl Patienten eingeschlossen wurde, um hierüber Aussagen treffen zu können, liegen unzureichende oder keine Daten für weitere bekannte Risikofaktoren wie bspw. Immunsuppression vor. Hierzu gehören Patienten mit einer immunkompromittierenden Vor-/Begleiterkrankung oder einer immunsuppressiven Therapie, z. B. knochenmark- oder organtransplantierte Patienten, HIV-Patienten, Patienten mit Sichelzellanämie oder Thalassämie. Somit gibt es zurzeit keine ausreichenden Daten, um einen Nutzen von Nirmatrelvir in diesen Patientenpopulationen zu belegen.

Sicherheit

Die Sicherheitsdaten basieren auf der eingereichten Zwischenanalyse der zulassungsrelevanten Phase-II/III-Studie 1005 (Behandlung von COVID-19-positiven Hochrisikopatienten), die 1.349 Patienten umfasst, welche bis zum 29. September 2021 eingeschlossen wurden. Hierbei wurden Sicherheitsdaten berücksichtigt, welche bis zum 26. Oktober 2021 im Rahmen der Studie gemeldet wurden.

Insgesamt wurden 672 Patienten in der Paxlovid-Gruppe und 677 Probanden in der Placebo-Gruppe eingeschlossen. Im Rahmen der pivotalen Studie erfolgte eine Dosierung von 300mg PF-07321332 sowie 100 mg Ritonavir zweimal täglich über fünf Tage. Daten zur Exposition wurden jedoch bisher nicht vorgelegt. Bis zum Tag 34 wurden in der Nachbeobachtungsphase Daten zur Sicherheit erhoben. Im Rahmen einer aktualisierten Einreichung wurden Daten zur Sicherheit von insgesamt 1.881 Patienten vorgelegt, welche in die pivotale Studie eingeschlossen wurden.

Basierend auf den vorgelegten Daten zur Sicherheit ergaben sich keine größeren Bedenken hinsichtlich des Sicherheitsprofils der Kombination Nirmatrelvir/Ritonavir, welche mit den Daten der Placebogruppe insgesamt vergleichbar zu sein scheinen. Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen war in der Paxlovid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe etwas geringer (19,8 % versus 22,3 %) und prinzipiell können die Mehrzahl der in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse Symptomen zugeordnet werden, welche bei einer COVID-19 Erkrankung auftreten können. Die Mehrzahl der gemeldeten unerwünschten Ereignisse unter Paxlovid waren von geringem Schweregrad; unerwünschte Ereignisse des Grades 3-4 wurden bei 3,1 % der Patienten in der Paxlovid-Gruppe und bei 7,1 % der Patienten in der Placebo-Gruppe gemeldet. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse in der Paxlovid-Gruppe waren Geschmackstörungen (4,8 %), Durchfall (3,9 %), Übelkeit (1,9 %), Kopfschmerzen (1,5 %), Erbrechen (1,3 %) und Fieber (1,2 %). Bei all diesen unerwünschten Ereignissen handelt es sich um mögliche Nebenwirkungen, welche im Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Ritonavir 100 mg gelistet sind.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, bei denen ein möglicher Zusammenhang mit der Therapie mit Paxlovid gesehen wurde, waren Geschmacksstörungen (3,7 %) und Durchfall (1,9 %). Von den unter Paxlovid gemeldeten Fällen von Geschmackstörungen führte ein Fall zum Abbruch der Behandlung. Die meisten der unerwünschten Ereignisse mit einem möglichen Zusammenhang mit der Therapie, welche sowohl in der Paxlovid-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe auftraten, hatten einen leichten bis mittleren Schweregrad.

Fälle eines erhöhten Blutdrucks wurden in der Paxlovid-Gruppe (6 Patienten (0,9 %)) häufiger gemeldet als in der Placebogruppe (1 Patient (0,1 %)). Bei einem Patienten in der Paxlovid-Gruppe trat eine schwerwiegende Erhöhung des Blutdrucks (Grad 3) auf, welche sich bis zum letzten Berichtszeitpunkt nicht zurückgebildet hatte. Insgesamt liegen momentan jedoch nur begrenzt Informationen zu den berichteten Fällen von unerwünschten Ereignissen vor, z. B. inwieweit bereits vor Studienbeginn eine Blutdruckerhöhung vorlag. Es bleibt auch unklar, ob ein Zusammenhang mit der Therapie mit Paxlovid bestehen könnte. Dies wird im Zulassungsverfahren weiter diskutiert werden.

Die unerwünschten Ereignisse, welche zu einem Behandlungsabbruch führten, traten in der Placebo-Gruppe häufiger auf als in der Paxlovid-Gruppe (4,3 % versus 2,4 %). Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung mit Paxlovid führten, waren Übelkeit (0,7 %) und Erbrechen (0,6 %).

Über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in der Paxlovid-Gruppe seltener berichtet als in der Placebo-Gruppe.

Diese standen meist im Zusammenhang mit COVID-19. In der Paxlovid-Gruppe trat kein Todesfall auf, während in der Placebo-Gruppe insgesamt zehn Todesfälle gemeldet wurden, welche alle im Zusammenhang mit COVID-19 stehend gewertet wurden. Von den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, bei welchen ein Zusammenhang mit der Therapie mit Paxlovid vermutet wurde, gab es einen Fall von Brustbeschwerden, Dyspnoe und Herzklopfen. Die Behandlung mit Paxlovid wurde daraufhin am zweiten Tag abgesetzt. Am 5. Tag nach Beginn der Behandlung waren die beschriebenen Symptome abgeklungen.

Die Gesamthäufigkeit von Veränderungen der Laborparameter, welche innerhalb von 34 Tagen nach der ersten Gabe von Paxlovid bzw. Placebo auftraten, war zwischen beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Sowohl in der Paxlovid- als auch in der Placebo-Gruppe wurden keine schwerwiegenden Veränderungen von hämatologischen oder klinisch-chemischen Laborparametern festgestellt.

Es wurde keine TQT-Studie durchgeführt. In der pivotalen Studie 1005 wurden jedoch EKG-Daten erhoben, wobei keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen der Paxlovid- und der Placebogruppe in Bezug auf Veränderungen der QTcF-Zeit festgestellt werden konnten. Allerdings waren die eingereichten Daten hierzu nicht vollständig. Zusätzlich wurde in der klinischen Studie 1001 die Veränderung der QTc-Zeit nach Anwendung von Paxlovid in supratherapeutischer Dosis bewertet. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Paxlovid keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTcF-Intervall hat.

Aufgrund des mit Ritonavir verbundenen bekannten Risikos einer Hepatotoxizität legte der Antragsteller detaillierte Auswertungen zu allen Patienten mit Hepatotoxizität vor, d. h. zu Patienten mit Erhöhungen der Transaminasen um mehr als das Fünffache des oberen Grenzwerts oder des Normalwerts, klinischer Hepatitis und Ikterus. Die Rate der Fälle von Hepatotoxizität war in der Paxlovid-Gruppe ähnlich hoch wie in der Placebo-Gruppe, d. h. 1,04 % bzw. 1,62 %. Bei der Mehrzahl der Fälle einer Hepatotoxizität handelte es sich um eine Erhöhung der Transaminasen um mehr als 5xULN. Von den sieben Fällen einer Hepatotoxizität, die in der Paxlovid-Gruppe beobachtet wurden, wiesen drei Patienten bereits zu Studienbeginn erhöhte ALT- und/oder AST-Werte auf. Für keiner dieser sieben Fälle einer Hepatotoxizität wurde ein Zusammenhang mit der Therapie mit Paxlovid vermutet.

Ritonavir wird hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt und ausgeschieden, und der primäre Ausscheidungsweg von PF-07321332 bei Anwendung mit Ritonavir ist die renale Ausscheidung des intakten Arzneimittels. Patienten mit bekannter aktiver Lebererkrankung oder akutem Leberversagen in der Anamnese sowie Patienten, die eine Dialyse erhalten oder deren Nierenfunktion bekanntermaßen mäßig bis schwer beeinträchtigt ist, wurden von der pivotalen Studie 1005 ausgeschlossen. Es bestehen derzeit noch Unklarheiten über den Einfluss von Leber- und schweren Nierenfunktionsstörungen auf das Sicherheitsprofil der Kombination PF-07321332/Ritonavir.

Auch wenn die Kombination PF-07321332/Ritonavir nur fünf Tage lang angewendet wird, kann ein kardiovaskuläres Risiko insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen aufgrund der Ritonavir-Komponente nicht vollständig ausgeschlossen werden, zumal nur eine begrenzte Anzahl von Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung in die PF-07321332/Ritonavir -Gruppe aufgenommen wurde. Diesbezüglich wurde der Antragsteller aufgefordert zu erörtern, inwieweit das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse als wichtiges potenzielles Risiko in den Risiko Management Plan aufgenommen werden sollte.

Insgesamt zeigte sich basierend auf den bisher vorgelegten Studiendaten kein Signal, welches gegen die Anwendung von PF-07321332/Ritonavir in der vordefinierten Patientengruppe spricht. Jedoch ist anzumerken, dass die Menge an Daten zur Beurteilung der Sicherheit von PF-07321332/Ritonavir nach wie vor als begrenzt angesehen werden muss.

Pharmakovigilanz

Der Antragsteller sollte einen Risikomanagementplan (Version 0.1) gemäß den Anforderungen der Richtlinie 2001/83/EG in ihrer geänderten Fassung vorlegen, in dem die Pharmakovigilanzaktivitäten und -maßnahmen beschrieben sind, mit denen Risiken zu Paxlovid in Bezug auf folgende Aspekte ermittelt, beschrieben, verhindert oder minimiert werden sollen.

Spezifikation der Sicherheit

Aufgrund der begrenzten oder fehlenden Daten aus den Studien sollten folgende wichtige Informationslücken im RMP adressiert werden:

Zusammenfassung sicherheitsrelevanter Aspekte	
Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potentielle Risiken	Keine
Informationslücken	1. Sicherheit von Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörung 2. Sicherheit von Patienten mit Leberfunktionsstörung 3. Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit

Zusätzlich dazu wurde der MAH aufgefordert im folgenden Verfahren das kardiovaskuläre Risiko aufgrund der Ritonavir Komponente speziell bei Patienten mit CVD in der Vorgeschichte zu diskutieren und falls erforderlich als wichtiges potenzielles Risiko in den RMP aufzunehmen.

Pharmakovigilanzplan

Der pharmazeutische Unternehmer sollte dem BfArM monatlich sogenannte „summary safety reports“ übermitteln, die alle dem pharmazeutischen Unternehmer zugänglich gewordenen Fallberichte einschließlich der entsprechenden ICSRs enthalten und die oben genannten potenziellen Risiken bzw. Informationslücken adressieren:

- Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bei Patienten mit Leberfunktionsstörung
- Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung
- Fälle der Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit, inkl. des Ausgangs der Schwangerschaft als Ergebnisse der Nachverfolgung
- Verdachtsfälle von kardiovaskulären Nebenwirkungen

Die Informationen zu den zuvor genannten Informationslücken und ggf. potenziellen Risiken sollen, mit Ausnahme der Fälle zur Anwendung in der Schwangerschaft oder Stillzeit, zudem in Übersichtstabellen wie folgt stratifiziert werden:

nach Altersgruppen (18-64 Jahre, 64-74 Jahre, 75-84 Jahre, 85 Jahre und älter), SOC, High Level Term (HLT) und Preferred Term (PT) einschließlich der Ausweisung der tödlichen Fälle. Die Verdachtsfälle bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung sollen zudem hinsichtlich des Schweregrads der Leber- bzw. Nierenfunktionsstörung stratifiziert werden. Die Darstellung aller Daten soll sowohl für die jeweilige monatliche Berichtsperiode als auch kumulativ erfolgen.

Diese zuvor beschriebenen Pharmakovigilanzmaßnahmen bzw. -aktivitäten werden bereits für die Zeitdauer des Inverkehrbringens ohne Zulassung als erforderlich erachtet unabhängig der final im Rahmen des noch laufenden Genehmigungsverfahrens nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 beschlossenen Pharmakovigilanzmaßnahmen. Dies gilt auch für die Dokumentations- und Meldeverpflichtungen für die dem Antragsteller bekanntgewordenen Verdachtsfälle von Nebenwirkungen entsprechend der gemäß §63c Absätze 1 bis 3 AMG für Zulassungsinhaber geltenden Bestimmungen.

Zusammenfassung

Hinsichtlich der Bewertung von Paxlovid nach § 3 Abs. 2 MedBVSV kommt das BfArM basierend auf den vorgelegten Daten zu folgender Einschätzung:

Der bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA eingerichtete Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ist in seinem Gutachten im Rahmen des Artikel 5 Abs. 3-Verfahrens vom 16. Dezember 2021 zu dem Ergebnis gekommen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels in der Indikation „Paxlovid wird angewendet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, dass sich eine schwere COVID-19 Erkrankung entwickelt“ grundsätzlich positiv ist.

Diesen Bedingungen schließt sich das BfArM unter Berücksichtigung der unter Punkt 3 wiedergegebenen Maßgaben an.

Im Einzelnen wird festgestellt:

In Bezug auf die Qualität des Arzneimittels erfüllt das Arzneimittel nach der notwendigen Prüfung und auch in Anbetracht des noch relativ frühen Entwicklungsstandes die notwendigen Anforderungen. Eine Nachbesserung einiger Qualitätsdaten während des Zulassungsverfahrens wird erwartet.

Insgesamt wird das nicht-klinische pharmakologisch/toxikologische Programm im Rahmen dieses Verfahrens als adäquat erachtet, um eine indikationskonforme Anwendung zu gewährleisten.

Im Speziellen wird auf Grundlage der bisher vorliegenden nicht-klinischen und klinischen Daten zu Nirmatrelvir und Ritonavir (Reproduktionstoxizität in Tierstudien, keine Erfahrungen während der Schwangerschaft beim Menschen) für die Anwendung von Paxlovid während der Schwangerschaft entsprechend der "Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling" (EMA/CHMP/203927/2005) die folgende Empfehlung als angemessen erachtet: „Die Anwendung von Paxlovid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.“. Es ist nicht bekannt, ob Nirmatrelvir in die Muttermilch übergeht. Ritonavir wurde in der Muttermilch nachgewiesen. Es liegen keine Daten über die Sicherheit für das gestillte Kind vor, ein Risiko kann nicht ausgeschlossen werden. Daher wird empfohlen, das Stillen während der Behandlung zu unterbrechen. Zum Einfluss von Nirmatrelvir und Ritonavir auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Tierstudien an Ratten haben keine Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt. Wichtig ist weiterhin, dass Paxlovid die Wirksamkeit von hormonellen Verhütungsmitteln (Antibabypille) beeinträchtigen kann, und auf andere wirksame Methode zur Empfängnisverhütung oder eine zusätzliche Barrieremethode angewendet werden sollten. Sofern das Bundesministerium für Gesundheit eine Kontraindikation oder weitergehende Warnhinweise in Bezug auf Schwangerschaft oder gebärfähige Frauen aus haftungsrechtlichen oder anderen Gründen für notwendig erachtet, müssten die Texte noch geändert werden.

Ebenso unterstützen die vorgelegten klinischen Daten die Anwendung von 300 mg / 100 mg Paxlovid/Ritonavir zur Behandlung von Personen, bei denen innerhalb von fünf Tagen nach Auftreten der Symptome bestätigte SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen wird, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19 Erkrankungsverlauf besteht.

Paxlovid verfügt grundsätzlich über eine gute Verträglichkeit, jedoch durch die Kombination mit Ritonavir über eine hohe Anfälligkeit für Arzneimittel-Wechselwirkungen.

Das komplexe Wechselwirkungsprofil von Ritonavir dürfte ein einschränkender Faktor für die Anwendung in der Zielgruppe von insbesondere älteren oder komorbiden Patienten sein, die häufig auf Begleitmedikationen angewiesen sind, die oftmals nicht ohne weiteres kurzfristig abgesetzt oder verändert werden können. Hieraus bedingen sich eine höhere Anzahl an Kontraindikationen bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren sind, und mit Arzneimitteln mit stark CYP3A-abhängiger Clearance. Aus der bereits bekannten Kontraindikation der Anwendung von Ritonavir bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ergibt sich, dass auch Paxlovid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden darf. Weiterhin zeigten sich deutliche Anstiege relevanter PK-Parameter in Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Da derzeit noch Unklarheiten über den Einfluss von schweren Nierenfunktionsstörungen auf das Sicherheitsprofil von Paxlovid bestehen, ist die Anwendung in Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ebenfalls kontraindiziert.

Simulationen für die Dosierung bei 12-17-Jährigen basierend auf einem vorläufigen Populations-PK-Model wurden vorgelegt. Das popPK Model wird derzeit aus mehreren Gründen als nicht ausreichend erachtet und bedarf weiterer Anpassungen, bevor es zur Modellierung insbesondere der Dosierung bei Jugendlichen verwendet werden kann. Des Weiteren liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit von Paxlovid bei Jugendlichen vor. Aufgrund dessen kann einer Anwendung von Paxlovid bei Jugendlichen aus Sicht des BfArM zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zugestimmt werden. Diese Entscheidung ist konsistent mit dem Art. 5(3) Verfahren, in welchem sich ebenfalls gegen eine Empfehlung der Anwendung von Paxlovid bei Jugendlichen zum jetzigen Zeitpunkt ausgesprochen wurde.

Die antivirale Wirksamkeit von Paxlovid gegenüber der Omikron-Variante ist zurzeit unklar. Ein entsprechender Hinweis wird in den Produktinformationstexten gegeben. Weiterhin zeigt sich ein sehr leichte, aber noch nicht auffällige Häufung von Hospitalisierungen bei Patienten mit der Delta-Variante 21J. Sowohl die Omikron- als auch Delta 21J-Variante weisen im Gegensatz zur Delta-Subvariante 21A Mutationen im ORF1a auf, welcher für nsp5 (die 3CL-Protease) kodiert. Dieses Ergebnis bedarf aufgrund der aktuellen Entwicklungen rund um die massive Ausbreitung der Omikron-Variante genauer Beobachtung und weiterer Daten für eine abschließende Beurteilung.

Ergänzend zu dem verabschiedeten Produktinformationstext „Conditions of Use Document“ des Artikel 5 (3) Verfahrens der EMA ist das BfArM der Auffassung, dass weitere Informationen bezüglich der Einnahme einer erbrochenen oder ausgelassenen Dosis bzw. einer doppelten Dosis gegeben werden müssen. Ohne Anhaltspunkt in den Produktinformationstexten besteht das Risiko, dass ein Patient bei einer ausgelassenen Dosis eine doppelte Dosis einnimmt und dadurch möglicherweise schwere Nebenwirkung erleidet. Es liegen bisher keine Sicherheitsdaten für die Einnahme doppelter Dosen vor.

Gleichzeitig liegen Simulationen zur Pharmakokinetik nach ausgelassener Dosis vor, jedoch nicht zu erbrochenen Dosen. Basierend auf dem potentiellen Risiko scheint es jedoch vertretbar, hier eine Empfehlung zum zeitlichen Mindestabstand der Einnahme zweier Dosen basierend auf limitierten Daten bzw. einer Abschätzung anhand der Durchschnittszeit bis zur Magenentleerung zu geben. Patienten sollten angewiesen werden eine ausgelassene Dosis innerhalb von 8 Stunden nach dem regulären Einnahmezeitpunkt einzunehmen, später als 8 Stunden jedoch keine Dosis nachzuholen. Bei Erbrechen innerhalb von 30 Minuten der Einnahme sollte eine zusätzliche Dosis eingenommen werden.

Weiterhin erachtet das BfArM es für notwendig, darauf hinzuweisen, dass eine Wirksamkeit von Paxlovid nur innerhalb von fünf Tagen nach Symptombeginn nachgewiesen ist und ein frühestmöglicher Beginn der Therapie essentiell ist. Im Praxisalltag könnte das Erfordernis für einen SARS-CoV-2 PCR Nachweis die frühzeitige Therapieinitiierung verzögern. Daher erscheint es aufgrund des eher guten Sicherheitsprofils in der Abwägung vertretbar, eine Therapie mit Paxlovid in der unter Punkt 3 spezifizierten Population auch bei Nachweis eines durch geschultes Personal durchgeführten positiven SARS-CoV-2 Antigenschnelltestergebnis zu erlauben. Um hier die Klarheit für die Anwender und Behandler zu erhöhen, wurde ein entsprechender Passus in den Produktinformationstexten ergänzt.

Im Hinblick auf das aktuelle Infektionsgeschehen und die geringe Anzahl effektiver Therapieansätze zur Behandlung von COVID-19-Erkrankungen sowie die soeben skizzierte aktuell bestehende positive Einschätzung zum therapeutischen Potenzial des o. g. Arzneimittels durch den CHMP erscheint es nicht vertretbar, bis zur Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen durch die Europäische Kommission abzuwarten. Zur Sicherstellung der Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln ist es deshalb erforderlich, die Verfügbarkeit von Paxlovid im Interesse des Gesundheitsschutzes kurzfristig zu ermöglichen, so dass das o.g. Arzneimittel bereits ohne von der Europäischen Kommission erteilte Genehmigung für das Inverkehrbringen beschafft werden kann.

Insgesamt stützen die vorgelegten Daten daher die vom CHMP verabschiedete Indikation: „PAXLOVID wird angewendet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, dass sich eine schwere COVID-19 Erkrankung entwickelt“.

In Bezug auf Pharmakovigilanzpflichten sollte der pharmazeutische Unternehmer für die ihm zugehenden Fallmeldungen die Dokumentations- und Meldeverpflichtungen im Einklang mit § 63c Abs. 1 bis 3 AMG für zugelassene Arzneimittel einhalten und zusätzlich dem BfArM die oben genannten monatlichen „summary safety reports“ übermitteln.

3. Empfehlung

Daraus ergibt sich aus Sicht des BfArM, dass das Arzneimittel mit folgender Maßgabe abgegeben werden kann:

a.) Das Arzneimittel darf nur für das folgende Anwendungsgebiet angewendet werden:
„Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, dass sich eine schwere COVID-19 Erkrankung entwickelt.“

b.) Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei:

- Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung
- Patienten, die Arzneimittel einnehmen, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängt und bei denen erhöhte Konzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Reaktionen verbunden sind (siehe vollständige Liste Conditions of Use Dokument).
- Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die starke CYP3A-Induktoren sind, bei denen signifikant reduzierte Nirmatrelvir/Ritonavir-Plasmakonzentrationen mit dem Potenzial für den Verlust des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenz verbunden sein können (siehe vollständige Liste Conditions of Use Dokument).
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

Das Arzneimittel darf nur unter folgenden Voraussetzungen angewendet werden:

- Nachweis eines positiven SARS-CoV-2- Tests in Form eines positiven PCR-Tests oder eines positiven Antigenschnelltests durchgeführt durch geschultes Personal
- Anwendung sobald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und nur innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn

c.) Der Antragsteller überwacht die Stabilitätsdaten monatlich und informiert die Behörden unverzüglich, wenn die Ergebnisse außerhalb der Spezifikation liegen. Weiterhin werden die Lagerungsbedingungen bei Bedarf aktualisiert, sobald weitere Stabilitätsdaten vorliegen.

d.) Auf den o.g. Anwendungsausschluss ist aus Sicht des BfArM bei Abgabe des Arzneimittels ausdrücklich hinzuweisen.

Die in deutscher Sprache abgefassten Texte sind diesem Bericht als Anlage beigelegt. Das BfArM macht darauf aufmerksam, dass gemäß Information der Fa. Pfizer das Arzneimittel Paxlovid in Deutschland nur als internationale Ware mit englischer Verpackung und ohne deutsche Texte in Verkehr gebracht werden soll. Dies wird voraussichtlich nach Informationen der Fa. Pfizer bis mindestens Mitte Februar und möglicherweise bis in den April 2022 hinein der Fall sein. In der Zwischenzeit könnten digitale Produktinformationstexte über die BfArM-Webseite zur Verfügung gestellt werden. Die Fa. Pfizer sicherte weiterhin zu, dass im Falle einer bedingten EU-Zulassung die verabschiedeten deutschsprachigen Texte im digitalen Format innerhalb von drei bis vier Tagen nach der Kommissionsentscheidung verfügbar wären. Wann eine deutschsprachige papiergebundene Packungsbeilage in der Verpackung beiliegen könnte, ist derzeit unklar. Genauere Informationen konnte die Fa. Pfizer bisher nicht liefern.

Zudem sollte der pharmazeutische Unternehmer die Dokumentations- und Meldeverpflichtungen im Einklang mit § 63c Abs. 1 bis 3 AMG für zugelassene Arzneimittel einhalten und zusätzlich dem BfArM die oben genannten monatlichen „summary safety reports“ übermitteln.



Prof. Dr. Karl Broich

ANNEX I

**CONDITIONS OF USE, CONDITIONS FOR DISTRIBUTION AND PATIENTS TARGETED
AND CONDITIONS FOR SAFETY MONITORING ADDRESSED TO MEMBER STATES**

FOR

PAXLOVID, PF-07321332 150 mg and ritonavir 100 mg

AVAILABLE FOR USE

1. MEDICINAL PRODUCT FOR USE

- **Name of the medicinal product for Use:** PAXLOVID
- **Active substance(s):** PF-07321332 and ritonavir
- **Pharmaceutical form:** Film-coated tablets
- **Route of administration:** Oral
- **Strength:** 150 mg PF-07321332, 100 mg ritonavir

2. NAME AND CONTACT DETAILS OF THE COMPANY

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

[Contact details will be added at the National level]

3. TARGET POPULATION

PAXLOVID is indicated for the treatment of COVID-19 in adults who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk for progressing to severe COVID-19 (see section 6).

4. CONDITIONS FOR DISTRIBUTION

Medicinal product subject to medical prescription.

5. CONDITIONS OF USE

5.1 Posology

PF-07321332 must be coadministered with ritonavir. Failure to correctly coadminister PF-07321332 with ritonavir will result in plasma levels of PF-07321332 that will be insufficient to achieve the desired therapeutic effect.

▪ **Dosing recommendations and treatment duration**

The recommended dosage is 300 mg PF-07321332 (two 150 mg tablets) with 100 mg ritonavir (one 100 mg tablet) all taken together orally every 12 hours for 5 days.

PAXLOVID should be administered as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made and within 5 days of symptoms onset.

▪ **Specific populations**

Paediatric population

The safety and efficacy of PAXLOVID in paediatric patients younger than 18 years of age have not yet been established. No data are available.

Renal impairment

Mild

No dose adjustment is needed in patients with mild renal impairment.

Moderate

In patients with moderate renal impairment, the dose of PAXLOVID should be reduced to PF-07321332/ritonavir 150 mg/100 mg every 12 hours for 5 days to avoid increased toxicity due to over-exposure (this dose adjustment has not been clinically tested).

The daily blister contains two separated parts each containing 2 tablets of PF-07321332 and one tablet of ritonavir corresponding to the daily administration at the standard dose. Therefore, patients with **moderate** renal impairment should be alerted on the fact that only **one tablet of PF-07321332** with the tablet of ritonavir should be taken **every 12 hours**.

Severe

Appropriate dose for patients with severe renal impairment has not yet been determined (see section 6). PAXLOVID is contraindicated in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min) until more data are available; the appropriate dosage for patients with severe renal impairment has not been determined (see section 5.2).

Hepatic impairment

Mild and moderate

No dosage adjustment of PAXLOVID is needed for patients with either mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment.

Severe

No pharmacokinetic or safety data are available regarding the use of PF-07321332 or ritonavir in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C), therefore, PAXLOVID is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

▪ **Method of administration**

For Oral use.

PAXLOVID can be taken with or without food. The tablets should be swallowed whole and not chewed, broken or crushed.

5.2 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 5.11.

PAXLOVID is contraindicated in patients with severe hepatic impairment.

PAXLOVID is contraindicated in patients with severe renal impairment.

PAXLOVID is contraindicated with medicinal products that are highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated concentrations are associated with serious and/or life-threatening reactions. PAXLOVID is also contraindicated with medicinal products that are potent CYP3A inducers where significantly reduced PF-07321332/ritonavir plasma concentrations may be associated with the potential for loss of virologic response and possible resistance.

Table 1: Medicinal products that are contraindicated for concomitant use with PAXLOVID

Medicinal product class	Medicinal products within class	Rationale
Concomitant medicinal product levels increased or decreased		
α1-Adrenoreceptor Antagonist	Alfuzosin	Increased plasma concentrations of alfuzosin which may lead to severe hypotension (see section 5.4).
Analgesics	Pethidine, piroxicam, propoxyphene	Increased plasma concentrations of norpethidine, piroxicam and propoxyphene. Thereby, increasing the risk of serious respiratory depression or haematologic abnormalities, or other serious adverse effects from these agents.
Antianginal	Ranolazine	Increased plasma concentrations of ranolazine which may increase the potential for serious and/or life-threatening reactions (see section 5.4).

Table 1: Medicinal products that are contraindicated for concomitant use with PAXLOVID

Medicinal product class	Medicinal products within class	Rationale
Anticancer	Neratinib	Increased plasma concentrations of neratinib which may increase the potential for serious and/or life-threatening reactions including hepatotoxicity (see section 5.4).
	Venetoclax	Increased plasma concentrations of venetoclax. Increased risk of tumour lysis syndrome at the dose initiation and during the dose-titration phase (see section 5.4).
Antiarrhythmics	Amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecanide, propafenone, quinidine	Increased plasma concentrations of amiodarone, bepridil, dronedarone, encainide, flecanide, propafenone, quinidine. Thereby, increasing the risk of arrhythmias or other serious adverse reactions from these agents.
Antibiotic	Fusidic Acid	Increased plasma concentrations of fusidic acid and ritonavir.
Anti-gout	Colchicine	Potential for serious and/or life-threatening reactions in patients with renal and/or hepatic impairment (see sections 5.4).
Antihistamines	Astemizole, terfenadine	Increased plasma concentrations of astemizole and terfenadine. Thereby, increasing the risk of serious arrhythmias from these agents.
Antipsychotics/Neuroleptics	Lurasidone	Increased plasma concentrations of lurasidone which may increase the potential for serious and/or life-threatening reactions (see section 5.4).
	Clozapine, pimozide	Increased plasma concentrations of clozapine and pimozide. Thereby, increasing the risk of serious haematologic abnormalities, or other serious adverse effects from these agents.
	Quetiapine	Increased plasma concentrations of quetiapine which may lead to coma. The concomitant administration with quetiapine is contraindicated (see section 5.4).
Ergot Derivatives	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Increased plasma concentrations of ergot derivatives leading to acute ergot toxicity, including vasospasm and ischaemia.
Lipid-modifying agents	Lovastatin, simvastatin	Increased plasma concentrations of lovastatin and simvastatin; thereby, increasing the risk of myopathy including rhabdomyolysis (see section 5.4).
	HMG Co-A Reductase Inhibitors Microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) inhibitor	Lomitapide Increased plasma concentrations of lomitapide (see section 5.4).

Table 1: Medicinal products that are contraindicated for concomitant use with PAXLOVID

Medicinal product class	Medicinal products within class	Rationale
PDE5 inhibitors	Avanafil	Increased plasma concentrations of avanafil (see section 5.4).
	Sildenafil	Contraindicated when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) only. Increased plasma concentrations of sildenafil. Thereby, increasing the potential for sildenafil associated adverse events (which include hypotension and syncope). See section 5.4 for coadministration of sildenafil in patients with erectile dysfunction.
	Vardenafil	Increased plasma concentrations of vardenafil (see section 5.4).
Sedatives/hypnotics	Clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam and triazolam	Increased plasma concentrations of clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam and triazolam. Thereby, increasing the risk of extreme sedation and respiratory depression from these agents. (For caution on parenterally administered midazolam, see section 5.4).
PF-07321332/ritonavir level decreased		
Herbal Preparation	St. John's wort	Herbal preparations containing St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) due to the risk of decreased plasma concentrations and reduced clinical effects of PF-07321332 and ritonavir (see section 5.4).
Anticonvulsant Antiinfective	Carbamazepine ^a , Rifampin	Decreased plasma concentration and reduced clinical effects of PF-07321332 and ritonavir.

a. See section 6, Interaction studies conducted with PF-07321332/ritonavir.

5.3 Special warnings and precautions for use

Risk of serious adverse reactions due to interactions with other medicinal products

Initiation of PAXLOVID, a CYP3A inhibitor, in patients receiving medicinal products metabolised by CYP3A or initiation of medicinal products metabolised by CYP3A in patients already receiving PAXLOVID, may increase plasma concentrations of medicinal products metabolised by CYP3A.

Initiation of medicinal products that inhibit or induce CYP3A may increase or decrease concentrations of PAXLOVID, respectively.

These interactions may lead to:

- Clinically significant adverse reactions, potentially leading to severe, life-threatening or fatal events from greater exposures of concomitant medicinal products.
- Clinically significant adverse reactions from greater exposures of PAXLOVID.
- Loss of therapeutic effect of PAXLOVID and possible development of viral resistance.

See Table 1 for medicinal products that are contraindicated for concomitant use with PF-07321332/ritonavir (see section 5.2) and Table 2 for potentially significant interactions with other medicinal products (see section 5.4). Potential for interactions should be considered with other medicinal products prior to and during PAXLOVID therapy; concomitant medicinal products should be reviewed during PAXLOVID therapy and the patient should be monitored for the adverse reactions associated with the concomitant medicinal products.

Hepatotoxicity

Hepatic transaminase elevations, clinical hepatitis and jaundice have occurred in patients receiving ritonavir. Therefore, caution should be exercised when administering PAXLOVID to patients with pre-existing liver diseases, liver enzyme abnormalities or hepatitis.

Risk of HIV-1 resistance development

Because PF-07321332 is coadministered with ritonavir, there may be a risk of HIV-1 developing resistance to HIV protease inhibitors in individuals with uncontrolled or undiagnosed HIV-1 infection.

Excipients

PF-07321332 contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

PF-07321332 and ritonavir each contain less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

5.4 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) is an inhibitor of CYP3A and may increase plasma concentrations of medicinal products that are primarily metabolised by CYP3A. Medicinal products that are extensively metabolised by CYP3A and have high first-pass metabolism appear to be the most susceptible to large increases in exposure when coadministered with PF-07321332/ritonavir. Thus, coadministration of PF-07321332/ritonavir with medicinal products highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening events is contraindicated (see Table 1, section 5.2).

PF-07321332 does not reversibly inhibit CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, or CYP1A2 *in vitro* at clinically relevant concentrations. *In vitro* study results showed PF-07321332 may be inducer of CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, and CYP2C9. The clinical relevance is unknown. Based on *in vitro* data, PF-07321332 has a low potential to inhibit BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 and OCT2. There is a potential for PF-07321332 to inhibit MDR1, MATE1, OCT1 and OATP1B1 at clinically relevant concentrations.

Ritonavir has a high affinity for several cytochrome P450 (CYP) isoforms and may inhibit oxidation with the following ranked order: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir also has a high affinity for P-glycoprotein (P-gp) and may inhibit this transporter. Ritonavir may induce glucuronidation and oxidation by CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 thereby increasing the biotransformation of some medicinal products metabolised by these pathways and may result in decreased systemic exposure to such medicinal products, which could decrease or shorten their therapeutic effect.

Coadministration of other CYP3A4 substrates that may lead to potentially significant interaction should be considered only if the benefits outweigh the risks (see Table 2).

PF-07321332 and ritonavir are CYP3A substrates; therefore, medicinal products that induce CYP3A may decrease PF-07321332 and ritonavir plasma concentrations and reduce PAXLOVID therapeutic effect.

Only two drug-drug interaction studies have been performed with PAXLOVID (see the paragraph Interaction studies conducted with PF-07321332/ritonavir in section 6).

The drug-drug interactions listed in Table 1 (section 5.2) and Table 2 correspond to drug-drug interactions related to ritonavir. As a conservative approach they should also apply for PAXLOVID.

Medicinal products listed in Table 1 (section 5.2) and Table 2 are a guide and not considered a comprehensive list of all possible medicinal products that may interact with PF-07321332/ritonavir. The healthcare provider should consult appropriate references for comprehensive information.

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
α1-adrenoreceptor antagonist	↑Alfuzosin	Increased plasma concentrations of alfuzosin may lead to severe hypotension and is therefore contraindicated (see section 5.2).
Amphetamine derivatives	↑Amphetamine	Ritonavir dosed as an antiretroviral agent is likely to inhibit CYP2D6 and as a result is expected to increase concentrations of amphetamine and its derivatives. Careful monitoring of adverse effects is recommended when these medicines are coadministered with PAXLOVID.
Analgesics	↑Buprenorphine (57%, 77%), ↑Norbuprenorphine (33%, 108%)	The increases of plasma levels of buprenorphine and its active metabolite did not lead to clinically significant pharmacodynamic changes in a population of opioid tolerant patients. Adjustment to the dose of buprenorphine may therefore not be necessary when the two are dosed together.
	↑Pethidine, ↑Piroxicam, ↑Propoxyphene	Increased plasma concentrations of norpethidine, piroxicam and propoxyphene may result in serious respiratory depression or haematologic abnormalities (see section 5.2).
	↑Fentanyl	Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer inhibits CYP3A4 and as a result is expected to increase the plasma concentrations of fentanyl. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects (including respiratory depression) is recommended when fentanyl is concomitantly administered with ritonavir.
	↓Methadone (36%, 38%)	Increased methadone dose may be necessary when coadministered with ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer due to induction of glucuronidation. Dose adjustment should be considered based on the patient's clinical response to methadone therapy.
	↓Morphine	Morphine levels may be decreased due to induction of glucuronidation by coadministered ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer.
Antianginal	↑Ranolazine	Due to CYP3A inhibition by ritonavir, concentrations of ranolazine are expected to increase. The concomitant administration with ranolazine is contraindicated (see section 5.2).
Antiarrhythmics	↑amiodarone, ↑dronedaronе, ↑flecainide, ↑propafenone,	Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of amiodarone, dronedaronе, flecainide, propafenone and quinidine and is

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
	↑quinidine ↑digoxin	therefore contraindicated (see section 5.2). This interaction may be due to modification of P-gp mediated digoxin efflux by ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer.
Antiasthmatic	↓Theophylline (43%, 32%)	An increased dose of theophylline may be required when coadministered with ritonavir, due to induction of CYP1A2.
Anticancer agents	↑Afatinib ↑Abemaciclib ↑Apalutamide ↑Ceritinib ↑Dasatinib, ↑nilotinib, ↑vincristine, ↑vinblastine ↑Encorafenib	Serum concentrations may be increased due to Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) and acute P-gp inhibition by ritonavir. The extent of increase in AUC and C_{max} depends on the timing of ritonavir administration. Caution should be exercised in administering afatinib with PAXLOVID (refer to the afatinib SmPC). Monitor for ADRs related to afatinib. Serum concentrations may be increased due to CYP3A4 inhibition by ritonavir. Coadministration of abemaciclib and PAXLOVID should be avoided. If this coadministration is judged unavoidable, refer to the abemaciclib SmPC for dosage adjustment recommendations. Monitor for ADRs related to abemaciclib. Apalutamide is a moderate to strong CYP3A4 inducer and this may lead to a decreased exposure of PF-07321332/ritonavir and potential loss of virologic response. In addition, serum concentrations of apalutamide may be increased when coadministered with ritonavir resulting in the potential for serious adverse events including seizure. Concomitant use of PAXLOVID with apalutamide is not recommended. Serum concentrations of ceritinib may be increased due to CYP3A and P-gp inhibition by ritonavir. Caution should be exercised in administering ceritinib with PAXLOVID. Refer to the ceritinib SmPC for dosage adjustment recommendations. Monitor for ADRs related to ceritinib. Serum concentrations may be increased when coadministered with ritonavir resulting in the potential for increased incidence of adverse events. Serum concentrations of encorafenib may be increased when coadministered with ritonavir which may increase the risk of

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
	↑Fostamatinib ↑Ibrutinib ↑Neratinib ↑Venetoclax	toxicity, including the risk of serious adverse events such as QT interval prolongation. Coadministration of encorafenib and ritonavir should be avoided. If the benefit is considered to outweigh the risk and ritonavir must be used, patients should be carefully monitored for safety. Coadministration of fostamatinib with ritonavir may increase fostamatinib metabolite R406 exposure resulting in dose-related adverse events such as hepatotoxicity, neutropenia, hypertension or diarrhoea. Refer to the fostamatinib SmPC for dose reduction recommendations if such events occur. Serum concentrations of ibrutinib may be increased due to CYP3A inhibition by ritonavir, resulting in increased risk for toxicity including risk of tumour lysis syndrome. Coadministration of ibrutinib and ritonavir should be avoided. If the benefit is considered to outweigh the risk and ritonavir must be used, reduce the ibrutinib dose to 140 mg and monitor patient closely for toxicity. Serum concentrations may be increased due to CYP3A4 inhibition by ritonavir. Concomitant use of neratinib with PAXLOVID is contraindicated due to serious and/or life-threatening potential reactions including hepatotoxicity (see section 5.2). Serum concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by ritonavir, resulting in increased risk of tumour lysis syndrome at the dose initiation and during the ramp-up phase (see section 5.2 and refer to the venetoclax SmPC). For patients who have completed the ramp-up phase and are on a steady daily dose of venetoclax, reduce the venetoclax dose by at least 75% when used with strong CYP3A inhibitors (refer to the venetoclax SmPC for dosing instructions).
Anticoagulants	↑rivaroxaban (153%, 53%)	Inhibition of CYP3A and P-gp lead to increased plasma levels and pharmacodynamic effects of rivaroxaban which may lead to an increased bleeding risk. Therefore, the use of ritonavir is not recommended in patients receiving rivaroxaban.

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
	↑Vorapaxar Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9%, 9%), ↓↔R-Warfarin (33%)	Serum concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by ritonavir. The coadministration of vorapaxar with PAXLOVID is not recommended (refer to the vorapaxar SmPC). Induction of CYP1A2 and CYP2C9 lead to decreased levels of R-warfarin while little pharmacokinetic effect is noted on S-warfarin when coadministered with ritonavir. Decreased R-warfarin levels may lead to reduced anticoagulation, therefore it is recommended that anticoagulation parameters are monitored when warfarin is coadministered with ritonavir.
Anticonvulsants	Carbamazepine ↓Divalproex, lamotrigine, phenytoin	Carbamazepine is strong CYP3A4 inducer, and this may lead to a decreased exposure of PF-07321332 and ritonavir and potential loss of virologic response. Concomitant use of carbamazepine with PAXLOVID is contraindicated (see section 5.2). Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer induces oxidation by CYP2C9 and glucuronidation and as a result is expected to decrease the plasma concentrations of anticonvulsants. Careful monitoring of serum levels or therapeutic effects is recommended when these medicines are coadministered with ritonavir. Phenytoin may decrease serum levels of ritonavir.
Antidepressants	↑Amitriptyline, fluoxetine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline ↑Desipramine (145%, 22%)	Ritonavir dosed as an antiretroviral agent is likely to inhibit CYP2D6 and as a result is expected to increase concentrations of imipramine, amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine or sertraline. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when these medicines are concomitantly administered with antiretroviral doses of ritonavir (see section 5.4). The AUC and C_{max} of the 2-hydroxy metabolite were decreased 15% and 67%, respectively. Dosage reduction of desipramine is recommended when coadministered with ritonavir.

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
Anti-gout	↑Colchicine	Concentrations of colchicine are expected to increase when coadministered with ritonavir. Life-threatening and fatal drug interactions have been reported in patients treated with colchicine and ritonavir (CYP3A4 and P-gp inhibition). Concomitant use of colchicine with PAXLOVID is contraindicated (see section 5.2).
Antihistamines	↑Fexofenadine ↑Loratadine	Ritonavir may modify P-gp mediated fexofenadine efflux when dosed as a pharmacokinetic enhancer resulting in increased concentrations of fexofenadine. Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer inhibits CYP3A and as a result is expected to increase the plasma concentrations of loratadine. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when loratadine is coadministered with ritonavir.
Anti-infectives	↑Fusidic Acid ↑Rifabutin (4-fold, 2.5-fold) ↑25- <i>O</i> -desacetyl rifabutin metabolite (38-fold, 16-fold) Rifampicin ↓Voriconazole (39%, 24%) ↑Ketoconazole (3.4-fold, 55%) ↑Itraconazole ^a , ↑Erythromycin	Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of both fusidic acid and ritonavir and is therefore contraindicated (see section 5.2). Due to the large increase in rifabutin AUC, reduction of the rifabutin dose to 150 mg 3 times per week may be indicated when coadministered with ritonavir as a pharmacokinetic enhancer. Rifampicin is strong CYP3A4 inducer, and this may lead to a decreased exposure of PF-07321332/ritonavir and potential loss of virologic response. Concomitant use of rifampicin with PAXLOVID is contraindicated (see section 5.2). Coadministration of voriconazole and ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer should be avoided, unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole. Ritonavir inhibits CYP3A-mediated metabolism of ketoconazole. Due to an increased incidence of gastrointestinal and hepatic adverse reactions, a dose reduction of ketoconazole should be considered when coadministered with ritonavir. Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer inhibits CYP3A4 and as a result is expected to increase the plasma

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
	↓Atovaquone ↑Bedaquiline Delamanid ↑Clarithromycin (77%, 31%), ↓14-OH clarithromycin metabolite (100%, 99%)	concentrations of itraconazole and erythromycin. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when erythromycin or itraconazole is coadministered with ritonavir. Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer induces glucuronidation and as a result is expected to decrease the plasma concentrations of atovaquone. Careful monitoring of serum levels or therapeutic effects is recommended when atovaquone is coadministered with ritonavir. No interaction study is available with ritonavir only. Due to the risk of bedaquiline related adverse events, coadministration should be avoided. If the benefit outweighs the risk, coadministration of bedaquiline with ritonavir must be done with caution. More frequent electrocardiogram monitoring and monitoring of transaminases is recommended (see bedaquiline Summary of Product Characteristics) No interaction study is available with ritonavir only. In a healthy volunteer drug interaction study of delamanid 100 mg twice daily and lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily for 14 days, the exposure of the delamanid metabolite DM-6705 was 30% increased. Due to the risk of QTc prolongation associated with DM-6705, if coadministration of delamanid with ritonavir is considered necessary, very frequent ECG monitoring throughout the full delamanid treatment period is recommended (see section 4.4 and refer to the delamanid Summary of Product Characteristics). Due to the large therapeutic window of clarithromycin no dose reduction should be necessary in patients with normal renal function. Clarithromycin doses greater than 1 g per day should not be coadministered with ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer. For patients with renal impairment, a clarithromycin dose reduction should be considered: for patients with creatinine clearance of 30 to 60 ml/min the dose should be reduced by 50%, for patients with creatinine clearance less than 30 ml/min the dose should be reduced by 75%.

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
	Sulfamethoxazole/Trimethoprim	Dose alteration of sulfamethoxazole/trimethoprim during concomitant ritonavir therapy should not be necessary.
Anti-HIV protease inhibitors	↑Amprenavir (64%, 5-fold)	Ritonavir increases the serum levels of amprenavir as a result of CYP3A4 inhibition. For further information, physicians should refer to the Summary of Product Characteristics for amprenavir.
	↑Atazanavir (86%, 11-fold)	Ritonavir increases the serum levels of atazanavir as a result of CYP3A4 inhibition. For further information, physicians should refer to the Summary of Product Characteristics for atazanavir.
	↑Darunavir (14-fold)	Ritonavir increases the serum levels of darunavir as a result of CYP3A inhibition. Darunavir must be given with ritonavir to ensure its therapeutic effect. For further information, refer to the Summary of Product Characteristics for darunavir.
	↑Fosamprenavir (2.4-fold, 11-fold) measured as amprenavir)	Ritonavir increases the serum levels of amprenavir (from fosamprenavir) as a result of CYP3A4 inhibition. Fosamprenavir must be given with ritonavir to ensure its therapeutic effect. For further information, physicians should refer to the Summary of Product Characteristics for fosamprenavir.
Anti-HIV	↑Efavirenz (21%)	A higher frequency of adverse reactions (e.g., dizziness, nausea, paraesthesia) and laboratory abnormalities (elevated liver enzymes) have been observed when efavirenz is coadministered with ritonavir.
	↑Maraviroc (161%, 28%)	Ritonavir increases the serum levels of maraviroc as a result of CYP3A inhibition. Maraviroc may be given with ritonavir to increase the maraviroc exposure. For further information, refer to the Summary of Product Characteristics for maraviroc.
	↓Raltegravir (16%, 1%)	Coadministration of ritonavir and raltegravir results in a minor reduction in raltegravir levels
	↓Zidovudine (25%, ND)	Ritonavir may induce the glucuronidation of zidovudine, resulting in slightly decreased levels of zidovudine. Dose alterations should not be necessary.
Antipsychotics	↑Clozapine, ↑pimozide	Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C _{max} Change)	Clinical comments
	↑Haloperidol, ↑Risperidone, ↑Thioridazine ↑Lurasidone ↑quetiapine	of clozapine or pimozide and is therefore contraindicated (see section 5.2). Ritonavir is likely to inhibit CYP2D6 and as a result is expected to increase concentrations of haloperidol, risperidone and thioridazine. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when these medicines are concomitantly administered with antiretroviral doses of ritonavir. Due to CYP3A inhibition by ritonavir, concentrations of lurasidone are expected to increase. The concomitant administration with lurasidone is contraindicated (see section 5.2). Due to CYP3A inhibition by ritonavir, concentrations of quetiapine are expected to increase. Concomitant administration of PAXLOVID and quetiapine is contraindicated as it may increase quetiapine-related toxicity (see section 5.2).
β2-agonist (long acting)	↑salmeterol	Ritonavir inhibits CYP3A4 and as a result a pronounced increase in the plasma concentrations of salmeterol is expected. Therefore, concomitant use is not recommended.
Calcium channel antagonist	↑amlodipine, ↑diltiazem, ↑nifedipine	Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer or as an antiretroviral agent inhibits CYP3A4 and as a result is expected to increase the plasma concentrations of calcium channel antagonists. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when these medicines are concomitantly administered with ritonavir.
Endothelin Antagonists	↑Bosentan ↑Riociguat	Coadministration of bosentan and ritonavir may increase steady-state bosentan maximum concentrations (C_{max}) and area under the curve (AUC). Serum concentrations may be increased due to CYP3A and P-gp inhibition by ritonavir. The coadministration of riociguat with PAXLOVID is not recommended (refer to riociguat SmPC).
Ergot Derivatives	↑Dihydroergotamine, ↑Ergonovine, ↑Ergotamine, ↑Methylexgonovine	Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of ergot derivatives and is therefore contraindicated (see section 5.2)

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
HCV Direct Acting Antiviral	↑Glecaprevir/pibrentasvir	Serum concentrations may be increased due to P-gp, BCRP and OATP1B inhibition by ritonavir. Concomitant administration of glecaprevir/pibrentasvir and PAXLOVID is not recommended due to an increased risk of ALT elevations associated with increased glecaprevir exposure.
HMG Co-A Reductase	↑Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	HMG-CoA reductase inhibitors which are highly dependent on CYP3A metabolism, such as lovastatin and simvastatin, are expected to have markedly increased plasma concentrations when coadministered with ritonavir dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer. Since increased concentrations of lovastatin and simvastatin may predispose patients to myopathies, including rhabdomyolysis, the combination of these medicinal products with ritonavir is contraindicated (see section 5.2). Atorvastatin is less dependent on CYP3A for metabolism. While rosuvastatin elimination is not dependent on CYP3A, an elevation of rosuvastatin exposure has been reported with ritonavir coadministration. The mechanism of this interaction is not clear, but may be the result of transporter inhibition. When used with ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer or as an antiretroviral agent, the lowest possible doses of atorvastatin or rosuvastatin should be administered. The metabolism of pravastatin and fluvastatin is not dependent on CYP3A, and interactions are not expected with ritonavir. If treatment with an HMG-CoA reductase inhibitor is indicated, pravastatin or fluvastatin is recommended.
Hormonal Contraceptive	↓Ethinyl Estradiol (40%, 32%)	Due to reductions in ethinyl estradiol concentrations, barrier or other non-hormonal methods of contraception should be considered with concomitant ritonavir use when dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer. Ritonavir is likely to change the uterine bleeding profile and reduce the effectiveness of estradiol-containing contraceptives.

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
Immunosuppressants	↑Cyclosporine ↑Tacrolimus ↑Everolimus	Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer or as an antiretroviral agent inhibits CYP3A4 and as a result is expected to increase the plasma concentrations of cyclosporine, tacrolimus or everolimus. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when these medicines are concomitantly administered with ritonavir.
Lipid-modifying agents	↑Lomitapide	CYP3A4 inhibitors increase the exposure of lomitapide, with strong inhibitors increasing exposure approximately 27-fold. Due to CYP3A inhibition by ritonavir, concentrations of lomitapide are expected to increase. Concomitant use of PAXLOVID with lomitapide is contraindicated (see prescribing information for lomitapide) (see section 5.2).
Phosphodiesterase (PDE5) Inhibitors	↑Avanafil (13-fold, 2.4-fold) ↑Sildenafil (11-fold, 4-fold) ↑Tadalafil (124%, ↔) ↑Vardenafil (49-fold, 13-fold)	Concomitant use of avanafil with PAXLOVID is contraindicated (see section 5.2). Concomitant use of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction with ritonavir dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer should be with caution and in no instance should sildenafil doses exceed 25 mg in 48 hours. Concomitant use of sildenafil with PAXLOVID is contraindicated in pulmonary arterial hypertension patients (see section 5.2). The concomitant use of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction with ritonavir dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer should be with caution at reduced doses of no more than 10 mg tadalafil every 72 hours with increased monitoring for adverse reactions. Concomitant use of vardenafil with PAXLOVID is contraindicated (see section 5.2).
Sedatives/hypnotics	↑Clorazepate, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam, ↑Oral and parenteral midazolam	Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of clorazepate, diazepam, estazolam and flurazepam and is therefore contraindicated (see section 5.2). Midazolam is extensively metabolised by CYP3A4. Coadministration with PAXLOVID may cause a large increase in the concentration of midazolam. Plasma concentrations of midazolam are expected to be significantly higher when

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
		midazolam is given orally. Therefore, PAXLOVID should not be coadministered with orally administered midazolam (see section 5.2), whereas caution should be used with coadministration of PAXLOVID and parenteral midazolam. Data from concomitant use of parenteral midazolam with other protease inhibitors suggests a possible 3 – 4 fold increase in midazolam plasma levels. If PAXLOVID is coadministered with parenteral midazolam, it should be done in an intensive care unit (ICU) or similar setting which ensures close clinical monitoring and appropriate medical management in case of respiratory depression and/or prolonged sedation. Dosage adjustment for midazolam should be considered, especially if more than a single dose of midazolam is administered.
	↑Triazolam (> 20-fold, 87%)	Ritonavir coadministration is likely to result in increased plasma concentrations of triazolam and is therefore contraindicated (see section 5.2)
	↓Pethidine (62%, 59%), ↑Norpethidine metabolite (47%, 87%)	The use of pethidine and ritonavir is contraindicated due to the increased concentrations of the metabolite, norpethidine, which has both analgesic and CNS stimulant activity. Elevated norpethidine concentrations may increase the risk of CNS effects (e.g., seizures) (see section 5.2).
	↑Alprazolam (2.5-fold, ↔)	Alprazolam metabolism is inhibited following the introduction of ritonavir. Caution is warranted during the first several days when alprazolam is coadministered with ritonavir dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer, before induction of alprazolam metabolism develops.
	↑Buspirone	Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer or as an antiretroviral agent inhibits CYP3A and as a result is expected to increase the plasma concentrations of buspirone. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when buspirone concomitantly administered with ritonavir.
Sleeping agent	↑Zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem and ritonavir may be coadministered with careful monitoring for excessive sedative effects.

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
Smoke cessation	↓Bupropion (22%, 21%)	Bupropion is primarily metabolised by CYP2B6. Concurrent administration of bupropion with repeated doses of ritonavir is expected to decrease bupropion levels. These effects are thought to represent induction of bupropion metabolism. However, because ritonavir has also been shown to inhibit CYP2B6 <i>in vitro</i> , the recommended dose of bupropion should not be exceeded. In contrast to long-term administration of ritonavir, there was no significant interaction with bupropion after short-term administration of low doses of ritonavir (200 mg twice daily for 2 days), suggesting reductions in bupropion concentrations may have onset several days after initiation of ritonavir coadministration.
Steroids	Inhaled, injectable or intranasal fluticasone propionate, budesonide, triamcinolone	Systemic corticosteroid effects including Cushing's syndrome and adrenal suppression (plasma cortisol levels were noted to be decreased 86%) have been reported in patients receiving ritonavir and inhaled or intranasal fluticasone propionate; similar effects could also occur with other corticosteroids metabolised by CYP3A e.g., budesonide and triamcinolone. Consequently, concomitant administration of ritonavir dosed as an antiretroviral agent or as a pharmacokinetic enhancer and these glucocorticoids is not recommended unless the potential benefit of treatment outweighs the risk of systemic corticosteroid effects. A dose reduction of the glucocorticoid should be considered with close monitoring of local and systemic effects or a switch to a glucocorticoid, which is not a substrate for CYP3A4 (e.g., beclomethasone). Moreover, in case of withdrawal of glucocorticoids progressive dose reduction may be required over a longer period.
	↑Dexamethasone	Ritonavir dosed as a pharmacokinetic enhancer or as an antiretroviral agent inhibits CYP3A and as a result is expected to increase the plasma concentrations of dexamethasone. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when dexamethasone is concomitantly administered with ritonavir.
	↑Prednisolone (28%, 9%)	Careful monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when

Table 2: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product class	Medicinal product within class (AUC change, C_{max} Change)	Clinical comments
		prednisolone is concomitantly administered with ritonavir. The AUC of the metabolite prednisolone increased by 37 and 28% after 4 and 14 days ritonavir, respectively.
Thyroid hormone replacement therapy	Levothyroxine	Post-marketing cases have been reported indicating a potential interaction between ritonavir containing products and levothyroxine. Thyroid-stimulating hormone (TSH) should be monitored in patients treated with levothyroxine at least the first month after starting and/or ending ritonavir treatment.

Abbreviations: ATL=alanine aminotransferase.

a. See section 6, Interaction studies conducted with PF-07321332/ritonavir.

5.5 Pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

There are no human data on the use of PAXLOVID during pregnancy to inform the drug-associated risk of adverse developmental outcomes; women of childbearing potential should avoid becoming pregnant during treatment with PAXLOVID.

Use of ritonavir may reduce the efficacy of combined hormonal contraceptives. Patients using combined hormonal contraceptives should be advised to use an effective alternative contraceptive method or an additional barrier method of contraception during treatment with PAXLOVID, and until one menstrual cycle after stopping PAXLOVID (see section 5.4).

Pregnancy

There are no data from the use of PF-07321332 in pregnant women. Animal data with PF-07321332 have shown reproductive toxicity (see section 6).

A large number of pregnant women exposed to ritonavir during pregnancy indicate no increase in the rate of birth defects compared to rates observed in population-based birth defect surveillance systems. However, animal data with ritonavir have shown reproductive toxicity (see section 6).

PAXLOVID is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

There are no human data on the use of PAXLOVID in breast-feeding.

It is unknown whether PF-07321332 is present in human or animal milk, and the effects of it on the breast-fed newborn/infant, or the effects on milk production are also unknown. Limited published data reports that ritonavir is present in human milk. There is no information on the effects of ritonavir on the breast-fed newborn/infant or the effects of the medicinal product on milk production. A risk to the newborn/infant cannot be excluded. Breast-feeding should be interrupted during treatment with PAXLOVID.

Fertility

There are no human data on the effect of PAXLOVID on fertility.

No human data on the effect of PF-07321332 on fertility are available. PF-07321332 produced no effects on fertility in rats (see section 6).

There are no human data on the effect of ritonavir on fertility. Ritonavir produced no effects on fertility in rats.

5.6 Incompatibilities

Not applicable.

5.7 Overdose

Treatment of overdose with PAXLOVID should consist of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. There is no specific antidote for overdose with PAXLOVID.

5.8 Shelf life

12 months.

5.9 Storage conditions

Do not refrigerate or freeze. Do not store above 25 °C

5.10 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

5.11 List of excipients

PF-07321332

Tablet core:
Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium
Colloidal silicon dioxide
Sodium stearyl fumarate

Film coat:
Hydroxy propyl methylcellulose
Titanium dioxide
Polyethylene glycol
Iron oxide red

Ritonavir

Tablet core:
Copovidone
Sorbitan laureate
Silica, colloidal anhydrous
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous
Sodium stearyl fumarate

Film coat:
Hypromellose
Titanium dioxide
Macrogol
Hydroxy propyl cellulose
Talc

Silica, colloidal anhydrous
Polysorbate 80

6. OTHER INFORMATION

▪ Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions reported during treatment with PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg) every 12 hours for 5 days and during 34 days after the last dose were dysgeusia (4.8%), diarrhoea (3.9%) and vomiting (1.3%). Please refer to the product information for Norvir for the safety profile of ritonavir 100 mg.

Tabulated summary of adverse reactions

The adverse reactions in Table 3 are listed below by system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); not known (frequency cannot be estimated from the available data).

Table 3a: Adverse reactions with PAXLOVID

System organ class	Frequency category	Adverse reactions
Nervous system disorders	Common	Dysgeusia
Gastrointestinal disorders	Common	Diarrhoea, vomiting

Adverse reactions with ritonavir

The type, severity and frequency of adverse reactions corresponding to higher dose and use for longer duration in the context of chronic HIV infection listed below might not apply to the use of ritonavir during 5 days in PAXLOVID. Events noted as having a frequency not known were identified via post-marketing surveillance

Table 3b: Adverse reactions with ritonavir

Adverse reactions in clinical studies and post-marketing in adult patients		
System Order Class	Frequency	Adverse reaction
Blood and lymphatic system disorders	Common	Decreased white blood cells, decreased haemoglobin, decreased neutrophils, increased eosinophils, thrombocytopenia
	Uncommon	Increased neutrophils
Immune system disorders	Common	Hypersensitivity, including urticaria and face oedema.
	Rare	Anaphylaxis
Metabolism and nutrition disorders	Common	Hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia, gout, oedema and peripheral oedema, dehydration (usually associated with gastrointestinal symptoms)
	Uncommon	Diabetes mellitus
	Rare	Hyperglycaemia
Nervous system disorders	Very common	Dysgeusia, oral and peripheral paraesthesia, headache, dizziness, peripheral neuropathy

Adverse reactions in clinical studies and post-marketing in adult patients		
System Order Class	Frequency	Adverse reaction
	Common	Insomnia, anxiety, confusion, disturbance in attention, syncope, seizure
Eye disorders	Common	Blurred vision
Cardiac disorders	Uncommon	Myocardial infarction
Vascular disorders	Common	Hypertension, hypotension including orthostatic hypotension, peripheral coldness
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Pharyngitis, oropharyngeal pain, cough
Gastrointestinal disorders	Very common	Abdominal pain (upper and lower), nausea, diarrhoea (including severe with electrolyte imbalance), vomiting, dyspepsia
	Common	Anorexia, flatulence, mouth ulcer, gastrointestinal haemorrhage, gastroesophageal reflux disease, pancreatitis
Hepatobiliary disorders	Common	Hepatitis (including increased AST, ALT, GGT), blood bilirubin increased (including jaundice)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Pruritus, rash (including erythematous and maculopapular)
	Common	Acne
	Rare	Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (TEN)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Arthralgia and back pain
	Common	Myositis, rhabdomyolysis, myalgia, myopathy/CPK increased
Renal and urinary disorders	Common	Increased urination, renal impairment (e.g., oliguria, elevated creatinine)
	Uncommon	Acute renal failure
	Not known	Nephrolithiasis
Reproductive system and breast disorders	Common	Menorrhagia
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue including asthenia, flushing, feeling hot
	Common	Fever, weight loss
Investigations	Common	Increased amylase, decreased free and total thyroxine
	Uncommon	Increased glucose, increased magnesium, increased alkaline phosphatase

Description of selected adverse reactions for ritonavir

Hepatic transaminase elevations exceeding five times the upper limit or normal, clinical hepatitis and jaundice have occurred in patients receiving ritonavir alone or in combination with other antiretrovirals.

Metabolic parameters

Weight and levels of blood lipids and glucose may increase during antiretroviral therapy.

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise. Autoimmune disorders (such as Graves' disease and autoimmune hepatitis) have also been reported; however, the reported time to onset is more variable and can occur many months after initiation of treatment.

Pancreatitis has been observed in patients receiving ritonavir therapy, including those who developed hypertriglyceridaemia. In some cases, fatalities have been observed. Patients with advanced HIV disease may be at risk of elevated triglycerides and pancreatitis.

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to combination antiretroviral therapy (CART). The frequency of this is unknown.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via [the national reporting system listed in Appendix V](#).

▪ **Summary of relevant pharmacological properties**

Mechanism of action

PF-07321332 is a peptidomimetic inhibitor of the coronavirus 3C-like (3CL) protease, including the SARS-CoV-2 3CL protease. Inhibition of the 3CL protease renders the protein incapable of processing polyprotein precursors which leads to the prevention of viral replication.

Ritonavir inhibits the CYP3A-mediated metabolism of PF-07321332, thereby providing increased plasma concentrations of PF-07321332.

Antiviral activity

PF-07321332 exhibited antiviral activity against SARS-CoV-2 infection of dNHBE cells, a primary human lung alveolar epithelial cell line (EC₅₀ value of 61.8 nM and EC₉₀ value of 181 nM) after 3 days of drug exposure. PF-07321332 had cell culture antiviral activity (with EC₅₀ values in the low nanomolar range ≤ 3-fold relative to USA-WA1/2020) against SARS-CoV-2 isolates belonging to the Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) Lambda (C.37) variants. The Beta (B.1.351) variant was the least susceptible tested variant with approximately 4-fold reduced susceptibility relative to the USA-WA1/2020 isolate.

There is no *in vitro* data available on the antiviral activity against Omicron variant.

Resistance

No information on antiviral resistance is currently available to PF-07321332 with SARS-CoV-2. Studies to evaluate selection of resistance to PF-07321332 with SARS-CoV-2 in cell culture and clinical studies have not been completed. Only *in vitro* resistance selection study with murine hepatitis virus (MHV)-3CL protease is available. It showed a 4.4- to 5-fold decrease in PF-07321332 susceptibility against mutant viruses with 5 mutations (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) in the MHV-3CL protease following 10 passages in cell culture. The relevance for this to SARS-CoV-2 is not known.

Pharmacodynamic effects

Cardiac electrophysiology

No clinically relevant effect of PF-07321332 on QTcF interval was observed in a double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over study in 10 healthy adults. The model predicted upper bound of 90% confidence interval (CI) for baseline and ritonavir adjusted QTcF estimate was 1.96 ms at approximately 4-fold higher concentration than the mean steady-state peak concentration after a therapeutic dose of PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg.

Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of PF-07321332/ritonavir have been studied in healthy participants.

Ritonavir is administered with PF-07321332 as a pharmacokinetic enhancer resulting in higher systemic concentrations of PF-07321332. In healthy participants in the fasted state, the mean half-life ($t_{1/2}$) of a single dose of 150 mg PF-07321332 administered alone was approximately 2 hours compared to 7 hours after administration of a single dose of 250 mg/100 mg PF-07321332/ritonavir thereby supporting a twice-daily administration regimen.

Upon administration of single dose of PF-07321332/ritonavir 250 mg/100 mg as oral suspension formulation to healthy participants in the fasted state, the geometric mean (CV%) maximum concentration (C_{max}) and area under the plasma concentration-time curve from 0 to the time of last measurement (AUC_{last}) was 2.88 µg/mL (25%) and 27.6 µg*hr/mL (13%), respectively. Upon repeat-dose of PF-07321332/ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg, and 500 mg/100 mg administered twice daily, the increase in systemic exposure at steady-state appears to be less than dose proportional. Multiple dosing over 10 days achieved steady-state on Day 2 with approximately 2-fold accumulation. Systemic exposures on Day 5 were similar to Day 10 across all doses.

Absorption

Following oral administration of PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg after a single dose, the geometric mean PF-07321332 (CV%) C_{max} and area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity (AUC_{inf}) was 2.21 µg/mL (33) and 23.01 µg*hr/mL (23), respectively. The median (range) time to C_{max} (T_{max}) was 3.00 hrs (1.02-6.00). The arithmetic mean (+SD) terminal elimination half-life was 6.1 (1.8) hours.

Following oral administration of PF-07321332/ritonavir 300 mg/100 mg after a single dose, the geometric mean ritonavir (CV%) C_{max} and AUC_{inf} was 0.36 µg/mL (46) and 3.60 µg*hr/mL (47), respectively. The median (range) time to C_{max} (T_{max}) was 3.98 hrs (1.48-4.20). The arithmetic mean (+SD) terminal elimination half-life was 6.1 (2.2) hours.

Effect of food on oral absorption

Dosing with a high fat meal modestly increased the exposure of PF-07321332 (approximately 15% increase in mean C_{max} and 1.6% increase in mean AUC_{last}) relative to fasting conditions following administration of a suspension formulation of PF-07321332 coadministered with ritonavir tablets.

Distribution

The protein binding of PF-07321332 in human plasma is approximately 69%.

The protein binding of ritonavir in human plasma is approximately 98-99%.

Biotransformation

In vitro studies assessing PF-07321332 without concomitant ritonavir suggest that PF-07321332 is primarily metabolised by CYP3A4. PF-07321332 does not reversibly inhibit CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 or CYP1A2 *in vitro* at clinically relevant concentrations. PF-07321332 is not an inducer or substrate of other CYP enzymes. Administration of PF-07321332 with ritonavir inhibits the metabolism of PF-07321332. In plasma, the only drug-related entity observed was unchanged PF-07321332. Minor oxidative metabolites were observed in the faeces and urine.

In vitro studies utilising human liver microsomes have demonstrated that cytochrome P450 3A (CYP3A) is the major isoform involved in ritonavir metabolism, although CYP2D6 also contributes to the formation of oxidation metabolite M-2.

Low doses of ritonavir have shown profound effects on the pharmacokinetics of other protease inhibitors (and other products metabolised by CYP3A4) and other protease HIV inhibitors may influence the pharmacokinetics of ritonavir.

Elimination

The primary route of elimination of PF-07321332 when administered with ritonavir was renal excretion of intact drug. Approximately 49.6% and 35.3% of the administered dose of PF-07321332 300 mg was recovered in urine and faeces, respectively. PF-07321332 was the predominant drug-related entity with small amounts of metabolites arising from hydrolysis reactions in excreta. In plasma, the only drug related entity quantifiable was unchanged PF-07321332.

Human studies with radiolabelled ritonavir demonstrated that the elimination of ritonavir was primarily via the hepatobiliary system; approximately 86% of radiolabel was recovered from stool, part of which is expected to be unabsorbed ritonavir.

Specific populations

The pharmacokinetics of PF-07321332/ritonavir based on age and gender have not been evaluated.

Racial or ethnic groups

Systemic exposure in Japanese participants was numerically lower but not clinically meaningfully different than those in Western participants.

Patients with renal impairment

Compared to healthy controls with no renal impairment, the C_{max} and AUC of PF-07321332 in patients with mild renal impairment was 30% and 24% higher, in patients with moderate renal impairment was 38% and 87% higher, and in patients with severe renal impairment was 48% and 204% higher, respectively.

Patients with hepatic impairment

The pharmacokinetics of PF-07321332/ritonavir have not been evaluated in patients with hepatic impairment.

Interaction studies conducted with PF-07321332/ritonavir

CYP3A4 was the major contributor to the oxidative metabolism of PF-07321332, when PF-07321332 was tested alone in human liver microsomes. Ritonavir is an inhibitor of CYP3A and increases plasma concentrations of PF-07321332 and other drugs that are primarily metabolised by CYP3A. Despite being coadministered with ritonavir as a pharmacokinetic enhancer, there is potential for strong inhibitors and inducers to alter the pharmacokinetics of PF-07321332.

The effects of coadministration of PAXLOVID with itraconazole (CYP3A inhibitor) and carbamazepine (CYP3A inducer) on the PF-07321332 AUC and C_{max} are summarised in Table 4 (effect of other medicinal products on PF-07321332).

Table 4: Interactions with other medicinal products: pharmacokinetic parameters for PF-07321332 in the presence of the coadministered medicinal products

Coadministered medicinal product	Dose (schedule)		N	Ratio (in combination with coadministered medicinal product/alone) of PF-07321332 pharmacokinetic parameters (90% CI); no effect=1.00	
	Coadministered medicinal product	PF-07321332/ritonavir		C _{max}	AUC ^a
Carbamazepine ^b	300 mg twice daily (16 doses)	300 mg/100 mg twice daily (5 doses)	9	56.82 (47.04, 68.62)	44.50 (33.77, 58.65)
Itraconazole	200 mg once daily (8 doses)	300 mg/100 mg twice daily (5 doses)	11	118.57 (112.50, 124.97)	138.82 (129.25, 149.11)

Abbreviations: AUC=area under the plasma concentration-time curve; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentrations.

a. For carbamazepine, AUC=AUC_{inf}, for itraconazole, AUC=AUC_{tau}.

b. Carbamazepine titrated up to 300 mg twice daily on Day 8 through Day 15 (e.g., 100 mg twice daily on Day 1 through Day 3 and 200 mg twice daily on Day 4 through Day 7).

▪ Summary of relevant clinical properties

The efficacy of PAXLOVID is based on the *interim* analysis of EPIC-HR, a Phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled study in non-hospitalised symptomatic adult participants with a laboratory confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Preliminary presentation of the final analysis of the primary endpoint has been made available and shows consistent level of efficacy. The study report of the final analysis is awaited.

Eligible participants were 18 years of age and older with at least 1 of the following risk factors for progression to severe disease: diabetes, overweight (BMI > 25), chronic lung disease (including asthma), chronic kidney disease, current smoker, immunosuppressive disease or immunosuppressive treatment, cardiovascular disease, hypertension, sickle cell disease, neurodevelopmental disorders, active cancer, medically-related technological dependence, or were 60 years of age and older regardless of comorbidities. The study excluded individuals with vaccination or a known history of prior COVID-19 infection.

Participants with COVID-19 symptom onset of ≤ 5 days were included in the study.

The primary efficacy endpoint is the proportion of participants with COVID-19 related hospitalisation or death from any cause through Day 28 in the modified intent-to-treat (mITT) analysis set (all treated participants with onset of symptoms ≤ 3 days who had at least one post-baseline visit and did not receive nor were expected to receive COVID-19 therapeutic mAb treatment).

Secondary efficacy endpoints included assessments of COVID-19 hospitalisation or death from any cause through Day 28 in the mITT1 analysis set (all treated participants with onset of symptoms ≤ 5 days who had at least one post-baseline visit, and did not receive nor were expected to receive COVID-19 therapeutic mAb treatment). Participants either receiving or expected to receive COVID-19 therapeutic monoclonal antibody treatment at the time of randomisation were excluded from the mITT and mITT1 analyses (8.2%).

A total of 1361 participants were randomised to receive either PAXLOVID or placebo. At baseline, mean age was 45 years with 11.4 % of participants 65 years of age and older (2.9% 75 years of age and older); 52% were male; 63% were White, 5% were Black, 48% were Hispanic or Latino and 20% were Asian; 63% of participants had onset of symptoms ≤ 3 days from initiation of study treatment; 79.4% had a BMI > 25 kg/m² (36.7% a BMI > 30 kg/m²); 32.4% had hypertension; 12.9% had diabetes mellitus; 55.6% of participants were serological positive at baseline. The mean (SD) baseline viral load was 4.71 log₁₀ copies/mL (2.78).

Overall, the baseline demographic and disease characteristics were balanced between the PAXLOVID and placebo groups.

Table 5: Progression of COVID-19 (hospitalisation or death) through Day 28 in symptomatic adults at increased risk of progression to severe illness; mITT analysis set

	PAXLOVID 300 mg/100 mg	Placebo
Number of patients (%)	389	385
Patients with hospitalisation or death ^a (%)	3 (0.8%)	27 (7.0%)
Estimated proportion over 28 days [95% CI], %	0.78 (0.25, 2.39)	7.09 (4.92, 10.17)
Reduction relative to placebo [95% CI]* p-value**	-6.32 (-9.04, -3.59) p<0.0001	

*95% two-sided confidence interval *unadjusted* for multiplicity. The 95% two-sided confidence interval *adjusted* for multiplicity for the interim analysis is [-10.61% to -2.02%].

**Two-sided significance level of 0.002.

Abbreviations: CI=confidence interval; mITT=modified intent-to-treat. All participants randomly assigned to study intervention, who took at least 1 dose of study intervention, with at least 1 post-baseline visit through Day 28, who at baseline did not receive nor were expected to receive COVID-19 therapeutic monoclonal antibody treatment, and were treated ≤ 3 days after COVID-19 symptom onset.

a. Covid-19 related hospitalisation or death from any cause.

No deaths were reported in the PAXLOVID group compared with 7 deaths in the placebo group.

mITT1 analyses are considered more representative for the population of interest (initiated within 5 days of symptom onset and dosing recommendation).

Table 6: Progression of COVID-19 (hospitalisation or death) through Day 28 in symptomatic adults at increased risk of progression to severe illness; mITT1 analysis set

	PAXLOVID 300 mg/100 mg	Placebo
Number of patients	N=607	N=612
Patients with hospitalisation or death ^a (%)	6 (1.0%)	41 (6.7%)
Estimated proportion over 28 days [95% CI], %	1.00 (0.45, 2.21)	6.76 (5.03, 9.04)
Reduction relative to placebo [95% CI] p-value	-5.77 (-7.92, -3.61) p<0.0001	
Serology Negative	n=256	n=272
Patients with hospitalisation or death ^a (%)	5 (2.0%)	36 (13.2%)
Estimated proportion over 28 days [95% CI], %	1.98 (0.83, 4.69)	13.43 (9.88, 18.13)
Difference from placebo [95% CI], % p-value	-11.45 (-15.89, -7.02) p<0.0001	
Serology Positive	n=344	n=332
Patients with hospitalisation or death ^a (%)	1 (0.3%)	5 (1.5%)
Estimated proportion over 28 days [95% CI], %	0.29 (0.04, 2.05)	1.51 (0.63, 3.60)
Difference from placebo [95% CI], % p-value	-1.22 (-2.66, 0.21) p=0.0947	

Abbreviations: CI=confidence interval; mITT1=A modified intent-to-treat analysis set that includes all participants randomly assigned to study intervention, who took at least 1 dose of study intervention, with at least 1 post-baseline visit through Day 28, who at baseline did not receive nor were expected to receive COVID-19 therapeutic monoclonal antibody treatment and were treated ≤ 5 days after COVID-19 symptom onset.

a. Covid-19 related hospitalisation or death from any cause.

No deaths were reported in the PAXLOVID group compared with 10 deaths in the placebo group.

Table 7: Progression of COVID-19 (hospitalisation or death) through Day 28 in symptomatic adults at increased risk of progression to severe illness; mITT1 patients with treatment initiated > 3 days from symptom onset

	PAXLOVID 300 mg/100 mg	Placebo
Number of patients	N=218	N=227
Patients with hospitalisation or death ^a (%)	3 (1.4%)	14 (6.2%)
Estimated proportion over 28 days [95% CI], %	1.40 (0.45, 4.29)	6.19 (3.72, 10.24)
Reduction relative to placebo [95% CI]	-4.79 (-8.31, -1.28)	
p-value	0.0076	

Abbreviations: CI=confidence interval; mITT1=A modified intent-to-treat analysis set that includes all participants randomly assigned to study intervention, who took at least 1 dose of study intervention, with at least 1 post-baseline visit through Day 28, who at baseline did not receive nor were expected to receive COVID-19 therapeutic monoclonal antibody treatment and were treated ≤ 5 days after COVID-19 symptom onset.

a. Covid-19 related hospitalisation or death from any cause.

Efficacy results for mITT1 were consistent across subgroups of participants including age (≥ 65 years) and BMI (BMI > 25 and BMI > 30).

- **Preclinical safety data**

No nonclinical safety studies have been conducted with PF-07321332 in combination with ritonavir.

Toxicology

Repeat-dose toxicity studies up to 1 month duration of PF-07321332 in rats and monkeys resulted in no adverse findings.

Repeat-dose toxicity studies of ritonavir in animals identified major target organs as the liver, retina, thyroid gland and kidney. Hepatic changes involved hepatocellular, biliary and phagocytic elements and were accompanied by increases in hepatic enzymes. Hyperplasia of the retinal pigment epithelium and retinal degeneration have been seen in all of the rodent studies conducted with ritonavir, but have not been seen in dogs. Ultrastructural evidence suggests that these retinal changes may be secondary to phospholipidosis. However, clinical trials revealed no evidence of medicinal product-induced ocular changes in humans. All thyroid changes were reversible upon discontinuation of ritonavir. Clinical investigation in humans has revealed no clinically significant alteration in thyroid function tests.

Renal changes including tubular degeneration, chronic inflammation and proteinuria were noted in rats and are considered to be attributable to species-specific spontaneous disease. Furthermore, no clinically significant renal abnormalities were noted in clinical trials.

Carcinogenesis

PAXLOVID has not been evaluated for the potential to cause carcinogenicity.

PF-07321332 has not been evaluated for the potential to cause carcinogenicity.

Long-term carcinogenicity studies of ritonavir in mice and rats revealed tumourigenic potential specific for these species, but are regarded as of no relevance for humans.

Genotoxicity

PAXLOVID has not been evaluated for the potential to cause genotoxicity.

PF-07321332 was not genotoxic in a battery of assays, including bacterial mutagenicity, chromosome aberration using human lymphoblastoid TK6 cells and *in vivo* rat micronucleus assays.

Ritonavir was found to be negative for mutagenic or clastogenic activity in a battery of *in vitro* and *in vivo* assays including the Ames bacterial reverse mutation assay using *S. typhimurium* and *E. coli*, the mouse lymphoma assay, the mouse micronucleus test and chromosomal aberration assays in

human lymphocytes.

Reproductive toxicity

PF-07321332

In a fertility and early embryonic development study, there were no PF-07321332-related effects on fertility and reproductive performance at doses up to 1000 mg/kg/day representing 12x/4.3x based on the predicted human C_{max}/AUC_{24} at a twice-daily dose of 300 mg/100 mg PF-07321332/ritonavir.

The potential embryo-foetal toxicity of PF-07321332 was evaluated in rats and rabbits. There was no PF-07321332-related effect on rat embryo-foetal development up to the highest dose of 1000 mg/kg/day (exposure margin of 16x/7.8x based on total C_{max}/AUC_{24} over the predicted human exposures at a dose of 300 mg/100 mg PF-07321332/ritonavir twice daily). In the rabbit EFD study, adverse PF-07321332-related lower foetal body weights were observed at the highest dose of 1000 mg/kg/day in the presence of nonadverse, low magnitude effects on maternal body weight change and food consumption. These findings were not present at the intermediate dose of 300 mg/kg/day (10x/2.8x C_{max}/AUC_{24} over the predicted clinical exposure).

Ritonavir

Ritonavir produced no effects on fertility in rats.

Developmental toxicity observed in rats (embryo lethality, decreased foetal body weight and ossification delays and visceral changes, including delayed testicular descent) occurred mainly at a maternally toxic dosage. Developmental toxicity in rabbits (embryo lethality, decreased litter size and decreased foetal weights) occurred at a maternally toxic dosage.

7. CONDITIONS FOR SAFETY MONITORING

This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare Professionals are asked to report any suspected adverse reactions. For information on reporting side effects, see section 6.

Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise

Paxlovid Nirmatrelvir 150 mg und Ritonavir 100 mg Filmtabletten

Dieses Arzneimittel ist noch nicht vollständig geprüft und noch nicht durch die Europäische Arzneimittel-Agentur oder die zuständige deutsche Bundesoberbehörde zugelassen. Bei diesen Texten handelt es sich nicht um regulatorisch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) verabschiedete Texte, sondern um durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte geprüfte Information für Angehörige der medizinischen Fachkreise. Die hier enthaltenen Informationen können sich nach einer Zulassung von Paxlovid ändern.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 6.

1. ARZNEIMITTEL FÜR DIE ANWENDUNG

- **Bezeichnung des Arzneimittels:** Paxlovid
- **Wirkstoff(e):** Nirmatrelvir und Ritonavir
- **Darreichungsform:** Filmtabletten
- **Art der Verabreichung:** zum Einnehmen
- **Stärke:** 150 mg Nirmatrelvir, 100 mg Ritonavir

2. NAME UND ADRESSE DES UNTERNEHMENS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

[Kontaktdaten werden auf nationaler Ebene hinzugefügt.]

3. ZIELPOPULATION

Paxlovid wird angewendet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffgabe benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Siehe Abschnitt 6.

4. VORAUSSETZUNGEN FÜR DEN VERTRIEB

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

5. VORAUSSETZUNGEN FÜR DIE ANWENDUNG

5.1 Dosierung

Nirmatrelvir muss gleichzeitig mit Ritonavir eingenommen werden. Wird Nirmatrelvir nicht gleichzeitig mit Ritonavir eingenommen, kommt es zu Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir, die nicht ausreichen, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen.

▪ **Dosierungsempfehlungen und Behandlungsdauer**

Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg Nirmatrelvir (zwei 150 mg Tabletten) und 100 mg Ritonavir (eine 100 mg Tablette) zur gleichzeitigen Einnahme alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen.

Paxlovid sollte so schnell wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten von Symptomen angewendet werden.

Für den Therapiebeginn mit Paxlovid sollte der Nachweis eines positiven SARS-CoV-2-PCR-Tests oder Antigenschnelltests, welcher durch geschultes Personal durchgeführt wurde, vorliegen. Ein positives Ergebnis eines Antigenschnelltests sollte sobald wie möglich durch einen PCR-Test abgesichert werden.

Versäumte Dosen

Wenn der Patient eine Dosis ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 8 Stunden zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, die Einnahme der Dosis so bald wie möglich nachzuholen

und dann die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 8 Stunden oder länger zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge einzunehmen.

Erbrechen bei der Einnahme dieses Arzneimittels

Wenn ein Patient innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Paxlovid erbricht, sollte die gesamte Dosis nochmals eingenommen werden. Wenn ein Patient später als 30 Minuten nach der Einnahme erbricht, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Der Patient sollte den Rest des Behandlungsverlaufs abschließen.

▪ **Besondere Patientengruppen**

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Paxlovid bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Nierenfunktionsstörung

Leicht

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Mäßig

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung sollte die Paxlovid-Dosis auf 150 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir alle 12 Stunden über 5 Tage reduziert werden, um eine erhöhte Toxizität aufgrund einer Überexposition zu vermeiden (diese Dosisanpassung wurde nicht klinisch geprüft).

Der Tagesblister enthält zwei getrennte Abschnitte, die jeweils 2 Tabletten mit Nirmatrelvir und eine Tablette mit Ritonavir enthalten, die der täglichen Standarddosis entsprechen. Deshalb sollten Patienten mit **mäßiger** Nierenfunktionsstörung darauf hingewiesen werden, dass nur **eine Tablette mit Nirmatrelvir** mit einer Ritonavir-Tablette alle 12 Stunden eingenommen werden sollte.

Schwer

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde bisher keine geeignete Dosis festgelegt (siehe Abschnitt 6). Paxlovid ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) kontraindiziert, bis weitere Daten verfügbar sind (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Leicht und mäßig

Für Patienten mit leichter (Child-Pugh Klassifikation A) oder mäßiger (Child-Pugh- Klassifikation B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Paxlovid erforderlich.

Schwer

Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik oder zur Unbedenklichkeit der Anwendung von Nirmatrelvir oder Ritonavir bei Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh- Klassifikation C) vor, daher ist Paxlovid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).

▪ **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Paxlovid kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt und nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden.

5.2 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 5.11 genannten sonstigen Bestandteile.

Paxlovid ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

Paxlovid ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung.

Paxlovid ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit stark CYP3A-abhängiger Clearance, bei denen eine erhöhte Plasmakonzentration mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergeht.

Paxlovid ist auch kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren sind, da damit signifikant reduzierte Nirmatrelvir/Ritonavir-Konzentrationen im Plasma mit einem potenziellen Verlust des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenzbildung einhergehen können.

Tabelle 1: Arzneimittel, die für die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kontraindiziert sind

Arzneimittelklasse	Wirkstoff innerhalb der Klasse	Begründung
Erhöhte Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln		
α_1 -Adrenorezeptor-Antagonisten	Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin können zu schwerer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 5.4).
Analgetika	Pethidin, Piroxicam, Propoxyphen	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Norpethidin, Piroxicam und Propoxyphen erhöhen das Risiko einer schweren Atemdepression, hämatologischer Anomalien, oder anderer schwerwiegender Nebenwirkungen durch diese Arzneimittel.
Antianginöse Arzneimittel	Ranolazin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Ranolazin haben das Potenzial schwerwiegende und/ oder lebensbedrohliche Reaktionen zu erhöhen (siehe Abschnitt 5.4).
Onkologika	Neratinib	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Neratinib haben das Potenzial für schwerwiegende und/ oder lebensbedrohliche Reaktionen einschließlich Hepatotoxizität zu erhöhen (siehe Abschnitt 5.4).
	Venetoclax	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Venetoclax. Erhöhtes Risiko eines Tumorlyse-Syndroms bei der Therapieeinleitung und während der Dosistitration (siehe Abschnitt 5.4).
Antiarrhythmika	Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin erhöhen das Risiko für

		Herzrhythmusstörungen oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen durch diese Arzneimittel.
Antibiotika	Fusidinsäure	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Fusidinsäure und Ritonavir
Arzneimittel gegen Gicht	Colchicin	Schwerwiegende und/ oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen bei Patienten mit Nieren- und/ oder Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.4).
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin erhöhen das Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen durch diese Arzneimittel.
Antipsychotika/ Neuroleptika	Lurasidon	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lurasidon können das Potenzial für schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen erhöhen (siehe Abschnitt 5.4).
	Clozapin, Pimozid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Clozapin und Pimozid erhöhen das Risiko für schwerwiegende hämatologische Anomalien oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen durch diese Arzneimittel.
	Quetiapin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Quetiapin können, zu einem Koma führen. (siehe Abschnitt 5.4).).
Ergotaminderivate	Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methyleergometrin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Ergotaminderivaten führen zu akuter Ergotoxizität, einschließlich Vasospasmen und Ischämie.
Lipidsenker HMG-CoA-Reduktase- Inhibitoren Inhibitoren des Mikrosomalen Triglycerid- Transferproteins (MTTP)-	Lovastatin, Simvastatin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin erhöhen das Risiko für Myopathien, einschließlich Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 5.4).
	Lomitapid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lomitapid (siehe Abschnitt 5.4).

PDE-5-Inhibitoren	Avanafil	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Avanafil (siehe Abschnitt 5.4).
	Sildenafil	Kontraindiziert bei Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH). Erhöhte Plasmakonzentrationen von Sildenafil, erhöhen die Möglichkeit von Sildenafil-assoziierten unerwünschten Ereignissen (einschließlich Hypotonie und Synkopen). Siehe Abschnitt 5.4 zur gleichzeitigen Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit erektiler Dysfunktion.
	Vardenafil	Erhöhte Plasmakonzentration von Vardenafil (siehe Abschnitt 5.4).
Sedativa/ Hypnotika	Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetes Midazolam und Triazolam	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetem Midazolam und Triazolam erhöhen das Risiko für eine extreme Sedierung und Atemdepression durch diese Arzneimittel (zu Vorsichtsmaßnahmen bei parenteral verabreichtem Midazolam, siehe Abschnitt 5.4).
Arzneimittel, die zu erniedrigten Konzentrationen von Nirmatrelvir /Ritonavir führen		
Pflanzliche Zubereitungen	Johanniskraut	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten, erniedrigen Plasmakonzentrationen und vermindern damit die klinischen Effekten von Paxlovid (siehe Abschnitt 5.4).
Antikonvulsiva Antiinfektiva	Carbamazepin ^a Rifampicin	Erniedrigte Plasmakonzentration und verminderte klinische Wirkungen von Paxlovid

a. Siehe Abschnitt 6, durchgeführte Studien zu Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/Ritonavir.

5.3 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die Einleitung einer Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor Paxlovid bei Patienten, die über CYP3A metabolisierte Arzneimittel erhalten, oder der Beginn einer Anwendung von über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln bei Patienten, die bereits Paxlovid einnehmen, kann die Plasmakonzentrationen von über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln erhöhen.

Die Einleitung einer Behandlung mit CYP3A inhibierenden oder induzierenden Arzneimitteln kann die Plasmakonzentration von Paxlovid erhöhen bzw. verringern.

Mögliche Folgen solcher Wechselwirkungen sind:

- klinisch signifikante Nebenwirkungen, die potenziell zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen oder tödlichen Ereignissen durch die höhere Exposition gegenüber gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln führen
- klinisch signifikante Nebenwirkungen aufgrund einer höheren Paxlovid-Exposition
- Verlust der therapeutischen Wirkung von Paxlovid und mögliche Entwicklung einer viralen Resistenz

In Tabelle 1 sind Arzneimittel aufgeführt, die für die gleichzeitige Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir kontraindiziert sind (siehe Abschnitt 5.2). Tabelle 2 enthält potenziell signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 5.4). Vor und während der Paxlovid-Behandlung sollten mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel sollte während der Paxlovid-Therapie geprüft und Patienten sollten auf mögliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dieser überwacht werden.

Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Ritonavir behandelt wurden, sind eine Erhöhung hepatischer Transaminasen sowie eine klinische manifeste Hepatitis sowie Ikterus aufgetreten. Paxlovid sollte deshalb bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen, Leberenzymveränderungen oder Hepatitis mit Vorsicht angewendet werden.

Risiko zur Entwicklung einer HIV-1-Resistenz

Da Nirmatrelvir gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, besteht bei Personen mit unkontrollierter oder nicht diagnostizierter HIV-1-Infektion möglicherweise das Risiko für eine Resistenzentwicklung gegen HIV-Protease-Inhibitoren.

Sonstige Bestandteile

Die Nirmatrelvir Tablette enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Nirmatrelvir und Ritonavir enthalten jeweils weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

5.4 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir) ist ein CYP3A-Inhibitor und kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen primär über CYP3A metabolisierter Arzneimittel führen. Arzneimittel, die extensiv über CYP3A metabolisiert werden und einen hohen First-Pass-Metabolismus aufweisen, sind bei gleichzeitiger Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir offenbar am häufigsten von stark erhöhten Expositionen betroffen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir mit Arzneimitteln mit stark CYP3A-abhängiger Clearance, bei denen erhöhte Konzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergehen, kontraindiziert (siehe Tabelle 1, Abschnitt 5.2).

Nirmatrelvir weist *in-vitro* keine reversible Inhibition von CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 oder CYP1A2 bei klinisch relevanten Konzentrationen auf. *In-vitro*-Studienergebnisse zeigten, dass Nirmatrelvir ein Induktor von CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 und CYP2C9 sein könnte. Die klinische Relevanz ist unklar. Basierend auf den *in-vitro*-Daten hat Nirmatrelvir ein niedriges Potenzial BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 und OCT2 zu inhibieren. Es besteht die Möglichkeit, dass Nirmatrelvir in klinisch relevanten Konzentrationen MDR1, MATE1, OCT1 und OATP1B1 inhibiert.

Ritonavir hat eine hohe Affinität zu verschiedenen Cytochrom-P450 (CYP)-Isoformen und kann die Oxidation in der folgenden Reihenfolge inhibieren: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir hat ebenfalls eine hohe Affinität zum P-Glykoprotein (P-gp) und kann diesen Transporter hemmen. Ritonavir kann die Glucuronidierung und Oxidation durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 induzieren und dadurch die Biotransformation einiger Arzneimittel, die über diese Stoffwechselwege metabolisiert werden, erhöhen. Dies kann zu einer verringerten systemischen Verfügbarkeit dieser Arzneimittel führen, was deren therapeutische Wirkung erniedrigen oder verkürzen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen CYP3A4-Substraten, die zu potenziell signifikanten Wechselwirkungen führen können, sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Tabelle 2).

Nirmatrelvir und Ritonavir sind CYP3A-Substrate, daher können CYP3A induzierende Arzneimittel die Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir und Ritonavir verringern und die therapeutische Wirkung von Paxlovid reduzieren.

Es wurden nur zwei Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien mit Paxlovid durchgeführt (siehe Abschnitt 6 zu Wechselwirkungsstudien, die mit Nirmatrelvir/Ritonavir durchgeführt wurden).

Die in Tabelle 1 (Abschnitt 5.2) und Tabelle 2 aufgeführten Wechselwirkungen entsprechen den Wechselwirkungen von Arzneimitteln im Zusammenhang mit der Anwendung von Ritonavir. Als Vorsichtsmaßnahme sollten sie auch für Paxlovid beachtet werden.

Die in Tabelle 1 (Abschnitt 5.2) und Tabelle 2 aufgeführten Arzneimittel stellen eine Orientierungshilfe dar. Es handelt sich nicht um eine vollständige Liste aller Arzneimittel, bei denen Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/Ritonavir möglich sind. Für umfassende Angaben sollten medizinische Fachkräfte geeignete Informationsquellen zu Rate ziehen.

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (Veränderung der AUC, Veränderung der C _{max})	Klinische Hinweise
α ₁ -Adrenorezeptor-Antagonisten	↑ Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin können zu schwerer Hypotonie führen die gleichzeitige Anwendung ist demnach kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).
Amphetamin-Derivate	↑ Amphetamin	Ritonavir als antiretrovirales Mittel angewendet, inhibiert möglicherweise CYP2D6. Es ist zu erwarten, dass die Konzentration von Amphetamin und seinen Derivaten dadurch erhöht wird. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Paxlovid wird eine sorgfältige Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen.
Analgetika	↑ Buprenorphin (57 %, 77 %) ↑ Norbuprenorphin (33 %, 108 %)	Die Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und seinen aktiven Metaboliten führte nicht zu klinisch signifikanten pharmakodynamischen Veränderungen in der Population bei Opioid-toleranten Patienten. Eine

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen

	↑ Pethidin, ↑ Piroxicam, ↑ Propoxyphen, ↑ Fentanyl ↓ Methadon (36 %, 38 %) ↓ Morphin	Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung ist demnach nicht nötig. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Norpethidin, Piroxicam und Propoxyphen können zu schwerer Atemdepression oder hämatologischen Anomalien führen (siehe Abschnitt 5.2). Ritonavir inhibiert CYP3A4. Es ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentration von Fentanyl steigt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir ist eine sorgfältige Überwachung der Nebenwirkungen (einschließlich Atemdepression) empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir kann durch die Induktion der Glucuronidierung eine erhöhte Methadon-Dosis notwendig sein. Eine Dosisanpassung sollte basierend auf dem klinischen Ansprechen des Patienten auf die Methadontherapie in Betracht gezogen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir kann der Morphinspiegel durch die Induktion der Glucuronidierung erniedrigt werden.
Antianginöse Arzneimittel	↑ Ranolazin	Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentrationen von Ranolazin erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit Ranolazin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).
Antiarrhythmika	↑ Amiodaron, ↑ Dronedaron, ↑ Flecainid, ↑ Propafenon, ↑ Chinidin ↑ Digoxin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir führt möglicherweise zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Dronedaron, Flecainid, Propafenon und Chinidin und ist demnach kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2). Die Wechselwirkung kann auf eine Veränderung des P-gp-vermittelten Digoxin-Effluxes durch eine Ritonavir zurückzuführen sein.
Antiasthmatica	↓ Theophyllin (43 %, 32 %)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir kann durch eine CYP1A2-Induktion eine erhöhte Dosis von Theophyllin notwendig sein.
Onkologika	↑ Afatinib	Die Serumkonzentration kann aufgrund des <i>Breast Cancer Resistance Proteins</i>

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen

		(BCRP) und der akuten P-gp-Inhibition durch Ritonavir erhöht werden. Das Ausmaß der Zunahme von AUC und c_{max} ist von dem Zeitpunkt der Anwendung von Ritonavir abhängig. Vorsicht ist bei der Verabreichung von Afatinib mit Nirmatrelvir/Ritonavir geboten (siehe auch Fachinformation von Afatinib). Auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Afatinib ist zu achten.
	↑ Abemaciclib	Die Serumkonzentration kann aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir erhöht sein. Die gleichzeitige Verabreichung von Abemaciclib und Paxlovid muss vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung als unvermeidbar eingeschätzt wird, sollte die Dosierungsanleitung der Fachinformation von Abemaciclib berücksichtigt werden. Auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Abemaciclib ist zu achten.
	↑ Apalutamid	Apalutamid ist ein mäßiger bis starker CYP3A4-Induktor und kann zu einer erniedrigten Exposition von Nirmatrelvir/Ritonavir und zu einem Verlust des virologischen Ansprechens führen. Außerdem kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir die Serumkonzentrationen von Apalutamid erhöht werden, was zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einschließlich Krampfanfällen führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid mit Apalutamid wird nicht empfohlen.
	↑ Ceritinib	Die Serumkonzentrationen von Ceritinib können aufgrund der Inhibition von CYP3A und P-gp durch Ritonavir erhöht sein. Bei der Verabreichung von Ceritinib mit Paxlovid ist Vorsicht geboten. Die Dosierungsanleitung in der Fachinformation von Ceritinib sollte berücksichtigt werden. Auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Ceritinib ist zu achten.
	↑ Dasatinib, ↑ Nilotinib, ↑ Vincristin, ↑ Vinblastin	Die Serumkonzentrationen können bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir erhöht sein, was zu einer erhöhten Inzidenz von unerwünschten Ereignissen führen kann.

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen

	↑ Encorafenib	Die Serumkonzentrationen von Encorafenib können bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir erhöht sein, was das Risiko von Toxizität, einschließlich des Risikos schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wie QT-Intervall-Verlängerung, erhöhen kann. Die gleichzeitige Verabreichung von Encorafenib und Ritonavir sollte vermieden werden. Überwiegt der Nutzen das Risiko und Paxlovid muss angewendet werden, müssen die Patienten sorgfältig auf ihre Sicherheit überwacht werden.
	↑ Fostamatinib	Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib mit Ritonavir kann die Exposition des Fostamatinib-Metaboliten R406 erhöhen, was zu dosisabhängigen Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, Neutropenie, Bluthochdruck oder Diarrhö führen kann. Empfehlungen zur Dosisreduktion bei Auftreten solcher Ereignisse sind der Fachinformation von Fostamatinib zu entnehmen.
	↑ Ibrutinib	Die Serumkonzentrationen von Ibrutinib können aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht sein, was zu einem erhöhten Risiko für Toxizität, einschließlich des Risikos eines Tumorlyse-Syndroms, führt. Die gleichzeitige Verabreichung von Ibrutinib und Ritonavir sollte vermieden werden. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und Paxlovid verwendet werden muss, ist die Ibrutinib-Dosis auf 140 mg zu reduzieren und der Patient engmaschig auf Toxizität zu überwachen.
	↑ Neratinib	Die Serumkonzentrationen können aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir erhöht sein. Die gleichzeitige Anwendung von Neratinib mit Paxlovid ist wegen möglicher schwerwiegender und/ oder lebensbedrohlicher Reaktionen einschließlich Hepatotoxizität kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).
	↑ Venetoclax	Die Serumkonzentrationen können aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht sein, was zu einem

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen

		erhöhten Risiko eines Tumorlyse-Syndroms bei der Therapieeinleitung und während der Dosisescalation führt (siehe Abschnitt 5.2 und siehe Fachinformation von Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosisescalation abgeschlossen haben und eine konstante Tagesdosis von Venetoclax erhalten, ist die Venetoclax-Dosis um mindestens 75 % zu reduzieren, wenn es zusammen mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Dosierungsanleitung in der Fachinformation von Venetoclax).
--	--	--

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen

Antikoagulanzen	↑ Rivaroxaban (153 %, 53 %) ↑ Vorapaxar Warfarin ↑↓ S-Warfarin (9 %, 9 %) ↓↔ R-Warfarin (33 %)	Die Inhibition von CYP3A und P-gp führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von Rivaroxaban, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen können. Daher wird die Anwendung von Paxlovid bei Patienten, die Rivaroxaban erhalten, nicht empfohlen. Die Serumkonzentrationen können aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht sein. Die gleichzeitige Anwendung von Vorapaxar mit Paxlovid wird nicht empfohlen (siehe die Fachinformation von Vorapaxar). Die Induktion von CYP1A2 und CYP2C9 führt zu verminderten Plasmakonzentrationen von R-Warfarin, während bei der gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir nur geringe pharmakokinetische Auswirkungen auf S-Warfarin festgestellt werden. Verminderte R-Warfarin-Plasmakonzentrationen können zu einer verminderten Antikoagulation führen, daher wird empfohlen, die Koagulationsparameter zu überwachen, wenn Warfarin zusammen mit Paxlovid angewendet wird.
Antikonvulsiva	Carbamazepin ↓ Divalproex, Lamotrigin, Phenytoin	Carbamazepin ist ein starker CYP3A4-Induktor, was zu einer verminderten Exposition von Nirmatrelvir und Ritonavir und einem Verlust des virologischen Ansprechens führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2). Ritonavir induziert die Oxidation durch CYP2C9 und die Glucuronidierung und könnte daher die Plasmakonzentrationen von Antikonvulsiva verringern. Eine sorgfältige Überwachung der Serumspiegel oder der therapeutischen Wirkungen wird empfohlen, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Paxlovid verabreicht werden. Phenytoin kann die Serumspiegel von Ritonavir verringern.
Antidepressiva	↑ Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin	Ritonavir, in höheren Dosierungen hemmt wahrscheinlich CYP2D6 und führt daher zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Fluoxetin,

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen

	↑ Desipramin (145 %, 22 %)	Paroxetin oder Sertralin, Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen wird bei gemeinsamer Anwendung mit antiretroviralen Dosierungen von Paxlovid empfohlen (siehe Abschnitt 5.4). Die AUC und $c_{\max}$ des 2-Hydroxy-Metaboliten sinkt um 15 % bzw. 67 %. Eine Dosisreduktion von Desipramin wird bei gleichzeitiger Anwendung mit Paxlovid empfohlen.
Arzneimittel gegen Gicht	↑ Colchicin	Bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Ritonavir sind erhöhte Plasmakonzentrationen von Colchicin zu erwarten. Lebensbedrohliche und tödliche Arzneimittelwechselwirkungen wurden bei gleichzeitiger Gabe von Colchicin und Ritonavir (CYP3A4- und P-gp-Inhibitor) berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Colchicin und Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).
Antihistaminika	↑ Fexofenadin ↑ Loratadin	Ritonavir kann den P-gp-vermittelten Fexofenadin-Efflux verändern. Dies führt zu erhöhten Fexofenadin-Plasmakonzentrationen. Ritonavir inhibiert CYP3A4 und kann somit zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Loratadin führen. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen wird empfohlen, wenn Loratadin gleichzeitig mit Paxlovid verabreicht wird.
Antiinfektiva	↑ Fusidinsäure ↑ Rifabutin (4-fach, 2,5-fach) ↑ 25-O-Desacetyl-Rifabutin-Metabolit (38-fach, 16-fach) Rifampicin	Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir ist der Anstieg der Plasmakonzentrationen sowohl von Fusidinsäure als auch Ritonavir wahrscheinlich. Deshalb ist eine gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund des starken Anstiegs der AUC von Rifabutin, kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir eine Reduzierung der Rifabutin-Dosis auf 150 mg dreimal wöchentlich indiziert sein. Rifampicin ist ein starker CYP3A4-Induktor, was zu einer verminderten Plasmakonzentration von Nirmatrelvir/Ritonavir und einem Verlust

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen

		der viralen Ansprechrate führen kann. Eine gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).
	↓ Voriconazol (39 %, 24 %)	Eine gleichzeitige Anwendung von Voriconazol mit Ritonavir sollte vermieden werden, außer wenn eine Nutzen-Risiko-Bewertung für den Patienten die Verwendung von Voriconazol rechtfertigt.
	↑ Ketoconazol (3,4-fach, 55 %)	Ritonavir inhibiert den CYP3A4-vermittelten Metabolismus von Ketoconazol. Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir sollte eine Dosisreduktion von Ketoconazol erwogen werden, aufgrund einer erhöhten Inzidenz für gastrointestinale und hepatische Nebenwirkungen.
	↑ Itraconazol ^a , ↑ Erythromycin	Ritonavir, inhibiert CYP3A4. Folglich steigen die Plasmakonzentrationen von Itraconazol und Erythromycin. Eine engmaschige Überwachung der therapeutischen Effekte und Nebenwirkungen ist empfohlen, wenn Erythromycin oder Itraconazol mit Paxlovid zusammen eingenommen wird.
	↓ Atovaquon	Ritonavir, induziert die Glucuronidierung. Als Folge ist eine reduzierte Plasmakonzentration von Atovaquon zu erwarten. Die Plasmakonzentrationen oder die therapeutischen Effekte sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Paxlovid mit Atovaquon sorgfältig überwacht werden.
	↑ Bedaquilin	Wechselwirkungsstudien, in denen nur Ritonavir verwendet wurde, sind nicht verfügbar. Es sollte wegen des Risikos für Nebenwirkungen durch Bedaquilin auf eine gleichzeitige Verabreichung verzichtet werden. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt, muss eine gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin mit Paxlovid mit Vorsicht erfolgen. Empfohlen sind häufigere Überwachung des Elektrokardiogramms und des Transaminasespiegels (siehe Fachinformation zu Bedaquilin).

	Delamanid	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Lopinavir/Ritonavir war die Exposition des Delamanid-Metaboliten DM-6705 um 30% erhöht. Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung in Verbindung mit DM-6705 wird, wenn die gleichzeitige Anwendung von Delamanid mit Paxlovid als notwendig erachtet wird, eine sehr häufige EKG-Überwachung während der gesamten Behandlungsdauer von Delamanid empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation von Delamanid).
	↑ Clarithromycin (77 %, 31 %) ↓ 14-OH-Clarithromycin-Metabolit (100 %, 99 %)	Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, ist eine Dosisreduktion von Clarithromycin aufgrund seines breiten therapeutischen Fensters nicht notwendig. Bei Clarithromycin-Dosen von mehr als 1 g pro Tag, sollte keine gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid erfolgen. Bei Patienten mit Nierenversagen sollte eine Reduktion der Clarithromycindosis in Betracht gezogen werden: für Patienten mit einer Creatinin-Clearance im Bereich 30 bis 60 ml/min sollte die Dosis um 50 % reduziert werden; bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min sollte die Dosis um 75 % reduziert werden.
	Sulfamethoxazol/ Trimethoprim	Eine Dosisanpassung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim sollte bei einer Begleittherapie mit Paxlovid nicht erforderlich sein.

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen

Anti-HIV-Proteaseinhibitoren	↑ Atazanavir (86 %, 11-fach) ↑ Darunavir (14-fach) ↑ Fosamprenavir (2,4-fach, 11-fach, gemessen als Amprenavir)	Ritonavir erhöht die Serumkonzentration von Atazanavir als Folge der CYP3A4-Inhibition. Für weitere Informationen sollten Ärzte die Fachinformation zu Atazanavir lesen. Ritonavir erhöht die Serumkonzentration von Darunavir als Folge der CYP3A4-Inhibition. Darunavir muss zusammen mit Ritonavir angewendet werden, um seine therapeutische Wirkung zu gewährleisten. Für weitere Informationen siehe Fachinformation zu Darunavir. Ritonavir erhöht die Serumkonzentration von Amprenavir (aus Fosamprenavir) als Folge der CYP3A4-Inhibition. Fosamprenavir muss zusammen mit Ritonavir angewendet werden, um seine therapeutische Wirkung zu gewährleisten. Für weitere Informationen sollten Ärzte die Fachinformation zu Fosamprenavir lesen.
Arzneimittel gegen HIV	↑ Efavirenz (21 %) ↑ Maraviroc (161 %, 28 %) ↓ Raltegravir (16 %, 1 %) ↓ Zidovudin (25 %, ND)	Es ist eine höhere Anzahl an Nebenwirkungen (z. B. Schwindel, Übelkeit, Parästhesien) und abnormalen Laborbefunden (erhöhte Leberenzyme) zu beobachten, wenn Efavirenz gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird. Ritonavir erhöht die Serumkonzentration von Maraviroc als Folge der CYP3A4-Inhibition. Maraviroc kann mit Ritonavir angewendet werden, um die Wirkung von Maraviroc zu erhöhen. Für weitere Informationen siehe Fachinformation zu Maraviroc. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Raltegravir führt zu einer geringfügigen Reduktion der Raltegravir-Plasmakonzentrationen. Ritonavir kann die Glucuronidierung von Zidovudin induzieren, was folglich zu einem geringfügig verminderten Serumspiegel von Zidovudin führt. Dosisanpassungen sollten nicht notwendig sein.
Antipsychotika	↑ Clozapin, ↑ Pimozid	Ritonavir führt bei einer gleichzeitigen Anwendung wahrscheinlich zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Clozapin und Pimozid, weshalb die gleichzeitige

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen

	↑ Haloperidol ↑ Risperidon ↑ Thioridazin ↑ Lurasidon ↑ Quetiapin	Anwendung mit Paxlovid kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 5.2). Ritonavir inhibiert in höheren Dosierungen wahrscheinlich CYP2D6. Als Folge ist der Anstieg der Plasmakonzentrationen von Haloperidol, Risperidon und Thioridazin zu erwarten. Es ist empfohlen, die Wirkungen und Nebenwirkungen engmaschig zu überwachen, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Paxlovid, welches als antiretrovirales Mittel dosiert ist, eingenommen werden. Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir, ist ein Anstieg der Plasmakonzentration von Lurasidon zu erwarten. Eine gleichzeitige Einnahme mit Lurasidon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir ist ein Anstieg der Plasmakonzentration von Quetiapin zu erwarten. Eine gleichzeitige Einnahme von Paxlovid und Quetiapin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).
β2-Agonisten (lang wirksam)	↑ Salmeterol	Ritonavir hemmt CYP3A4, so dass ein deutlicher Anstieg der Plasmakonzentrationen von Salmeterol zu erwarten ist. Deshalb ist eine gleichzeitige Einnahme nicht empfohlen.
Calciumkanalblocker	↑ Amlodipin, ↑ Diltiazem, ↑ Nifedipin	Ritonavir inhibiert sowohl in Dosierungen als auch als antiretrovirales Mittel CYP3A4, weshalb ein Anstieg der Plasmakonzentrationen der Calciumkanalblocker zu erwarten ist. Es ist empfohlen die Wirkungen und Nebenwirkungen sorgfältig zu überwachen, wenn diese Arzneimittel gemeinsam mit Paxlovid eingenommen werden.
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	↑ Bosentan ↑ Riociguat	Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Ritonavir kann die Konzentrationsmaxima im Steady State (C_{max}) und die Fläche unter der Kurve (AUC) erhöhen. Die Serumkonzentration kann durch die CYP3A- und P-gp-Inhibition durch Ritonavir erhöht sein. Eine gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit Paxlovid ist

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen

		nicht empfohlen (siehe Fachinformation zu Riociguat).
Ergot-Derivate	↑ Dihydroergotamin ↑ Ergometrin ↑ Ergotamin ↑ Methylergonovin	Die gleichzeitige Anwendung mit Ritonavir resultiert wahrscheinlich in erhöhten Plasmakonzentrationen der Ergot-Derivate und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2).
Direkt antiviral wirkende Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen	↑ Glecaprevir/Pibrentasvir	Die Serumkonzentration kann durch die P-gp-, BCRP- und OATP1B-Inhibition erhöht sein. Die gleichzeitige Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir und Paxlovid ist wegen eines erhöhten Risikos für erhöhte ALT-Werte, die in Verbindung mit der erhöhten Glecaprevir-Exposition stehen, nicht empfohlen.
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	↑ Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Es ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, wie Lovastatin und Simvastatin, welche stark auf den CYP3A-Metabolismus angewiesen sind, stark ansteigen, wenn sie gleichzeitig mit Ritonavir, sei es in der Dosierung oder als antiretrovirales Mittel, angewendet werden. Da erhöhte Konzentrationen von Lovastatin und Simvastatin bei prädisponierten Patienten zu Myopathien, einschließlich Rhabdomyolyse, führen können, ist die Kombination dieser Arzneimittel kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2). Atorvastatin ist weniger auf den CYP3A-Metabolismus angewiesen. Obwohl die Elimination von Rosuvastatin nicht von CYP3A abhängt, ist bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir ein Anstieg der Rosuvastatin-Exposition berichtet worden. Der Mechanismus dahinter ist nicht geklärt. Es könnte das Ergebnis einer Inhibition von Transportern sein. Wenn es gemeinsam mit Paxlovid, dosiert oder als antivirales Mittel, angewendet wird, sollte die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin angewendet werden. Der Metabolismus von Pravastatin und Fluvastatin ist nicht abhängig von CYP3A. Hier sind keine Interaktionen mit Ritonavir zu erwarten. Wenn eine Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor während der Therapie mit Paxlovid indiziert ist, ist Pravastatin oder Fluvastatin zu empfehlen.
Hormonelle Kontrazeptiva	↓ Ethinylestradiol(40 %, 32 %)	Es sollte im Rahmen der Empfängnisverhütung eine Barriere-

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen

		Methode oder ein nicht hormonelles Kontrazeptivum in Betracht gezogen werden, wenn Ritonavir gemeinsam mit Ethinylestradiol angewendet wird, da es zu geringeren Konzentrationen von Ethinylestradiol kommt.
Immunsuppressiva	↑ Ciclosporin ↑ Tacrolimus ↑ Everolimus	Ritonavir, dosiert ist, inhibiert CYP3A4. Folglich ist ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Ciclosporin, Tacrolimus oder Everolimus zu erwarten. Wenn diese Arzneimittel gemeinsam mit Paxlovid angewendet werden, ist eine engmaschige Überwachung der Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen.
Lipidsenker	↑ Lomitapid	CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Exposition von Lomitapid. Starke Inhibitoren erhöhen die Exposition ungefähr 27-fach. Es ist zu erwarten, dass sich die Konzentration von Lomitapid, aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir, erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Informationen zur Verschreibung von Lomitapid) (siehe Abschnitt 5.2)
Phosphodiesterase (PDE-5)-Inhibitoren	↑ Avanafil (13-fach, 2,4-fach) ↑ Sildenafil (11-fach, 4-fach) ↑ Tadalafil (124 %, ↔) ↑ Vardenafil (49-fach, 13-fach)	Eine gleichzeitige Anwendung von Avanafil und PAXVOLID ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2). Eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und Ritonavir, sollte mit Vorsicht erfolgen. Unter keinen Umständen sollte die Sildenafil- Dosis 25 mg innerhalb von 48 Stunden überschreiten. Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und Paxlovid ist bei Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertension kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2). Eine gleichzeitige Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und Ritonavir, sollte mit Vorsicht in niedrigeren Dosierungen von nicht mehr als 10 mg Tadalafil alle 72 Stunden erfolgen. Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil und Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2)

Sedativa/ Hypnotika	↑ Clorazepat, ↑ Diazepam ↑ Estazolam ↑ Flurazepam ↑ Midazolam oral und parenteral ↑ Triazolam (> 20-fach, 87 %) ↓ Pethidin (62 %, 59 %) ↑ Norpethidin Metabolit (47 %, 87 %)	Ritonavir führt bei gleichzeitiger Anwendung mit Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam wahrscheinlich zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser, weshalb eine gemeinsame Anwendung kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 5.2). Midazolam wird maßgeblich von CYP3A4 metabolisiert. Eine gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid kann zu einem stärkeren Anstieg der Konzentration von Midazolam führen. Zu erwarten ist eine signifikant höhere Plasmakonzentration bei oraler Gabe von Midazolam. Deshalb sollte Paxlovid nicht gleichzeitig mit Midazolam oral angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2), wohingegen Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral verabreichtem Midazolam geboten ist. Daten von der gemeinsamen Anwendung von parenteral verabreichtem Midazolam mit anderen Protease-Inhibitoren legen einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Midazolam nahe. Wenn Paxlovid gleichzeitig mit Midazolam, welches parenteral verabreicht wird, angewendet wird, sollte die Anwendung auf der Intensivstation oder einer vergleichbaren Umgebung erfolgen, um eine engmaschige klinische Überwachung und geeignete medizinische Versorgung im Falle einer Atemdepression und/ oder verlängerten Sedierung zu gewährleisten. Dosisanpassungen sollten für Midazolam in Betracht gezogen werden, insbesondere, wenn mehr als eine Midazolam-Einzeldosis verabreicht wird. Ritonavir führt bei gleichzeitiger Anwendung wahrscheinlich zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Triazolam und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Pethidin und Ritonavir ist aufgrund der erhöhten Konzentration des Metaboliten Norpethidin, welcher sowohl analgetisch als auch ZNS stimulierend wirkt, kontraindiziert. Die erhöhten Norpethidin-Konzentrationen können das Risiko für ZNS-Effekte (z. B. Epileptische Anfälle) erhöhen (siehe Abschnitt 5.2).
---------------------	--	---

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen

	↑ Alprazolam (2,5-fach, ↔) ↑ Buspiron	Der Alprazolam-Metabolismus ist unter der Anwendung von Ritonavir inhibiert. Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Alprazolam und Ritonavir, ist in den ersten 7 Tagen Vorsicht geboten, bevor sich die Induktion des Metabolismus von Alprazolam entwickelt. Ritonavir, oder als antiretrovirales Mittel, inhibiert CYP3A4. Folglich ist ein Anstieg der Plasmakonzentration von Buspiron zu erwarten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron und Paxlovid, ist eine engmaschige Überwachung der Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen.
Schlafmittel	↑ Zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem und Ritonavir können unter engmaschiger Überwachung auf übermäßige sedative Effekte gleichzeitig angewendet werden.
Mittel zur Raucherentwöhnung	↓ Bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion wird vorwiegend von CYP2B6 metabolisiert. Eine gleichzeitige Anwendung mit wiederholten Gaben von Ritonavir lässt eine Abnahme der Bupropion-Plasmakonzentrationen erwarten. Es wird angenommen, dass diese Effekte die Induktion des Bupropion-Metabolismus repräsentieren. Trotzdem sollten die Dosierungsempfehlungen von Bupropion nicht überschritten werden, auch wenn sich in vitro keine Inhibition von CYP2B6 durch Ritonavir gezeigt hat. Im Gegensatz zu einer Langzeit-Anwendung von Ritonavir, hat sich keine signifikante Wechselwirkung mit Bupropion unter einer Kurzzeit-Anwendung in geringer Ritonavir-Dosis (200 mg 2-mal täglich für 2 Tage) gezeigt. Dies legt nahe, dass die Abnahme der Bupropion-Konzentrationen erst nach einigen Tagen nach Beginn einer gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir erfolgt.
Kortikosteroide	Inhalatives, injizierbares oder intranasales Fluticasonpropionat, Budesonid, Triamcinolon	Es wurden Fälle von systemischen Effekten der Kortikosteroide einschließlich Cushing-Syndrom und Nebenniereninsuffizienz (Cortison-Plasmaspiegel waren um 86 % gesenkt) bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Ritonavir und inhalatives oder intranasales Fluticason erhalten haben; vergleichbare Effekte könnten auch bei anderen Kortikosteroiden auftreten, die durch CYP3A metabolisiert werden, z. B.

Tabelle 2: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen von Wechselwirkungen

	↑ Dexamethason ↑ Prednisolon (28 %, 9 %)	Budenosid und Triamcinolon. Folglich ist eine gemeinsame Anwendung von Ritonavir und diesen Kortikosteroiden nicht empfohlen, außer der potenzielle Nutzen überwiegt die Risiken systemischer Effekte der Kortikosteroide. Eine Dosisreduktion der Glukokortikoide unter engmaschiger Überwachung der lokalen und systemischen Effekte oder ein Wechsel zu einem Glukokortikoid, welches kein CYP3A4-Substrat ist (z. B. Beclomethason) sollten in Betracht gezogen werden. Außerdem kann im Falle eines Therapieabbruchs der Glukokortikoide eine ausschleichende Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum erforderlich sein. Ritonavir oder als antiretrovirales Mittel, inhibiert CYP3A. Folglich ist ein Anstieg der Plasmakonzentration von Dexamethason zu erwarten. Wenn Dexamethason gemeinsam mit Paxlovid angewendet wird, ist eine engmaschige Überwachung der Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Prednisolon mit Ritonavir wird eine engmaschige Überwachung der Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen. Die AUC des Metaboliten Prednisolon stieg nach 4 bzw. 14 Tagen Ritonavir um 37 bzw. 28 % an.
Schilddrüsenhormon-substitutionstherapie	Levothyroxin	Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle gemeldet, die auf eine mögliche Wechselwirkung zwischen Ritonavir-haltigen Produkten und Levothyroxin hinweisen. Das schilddrüsenstimulierende Hormon (TSH) sollte bei Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, nach Beendigung der Ritonavir-Behandlung überwacht werden.

Abkürzungen: ATL = Alanin-Aminotransferase

a. Siehe Abschnitt 6, Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/Ritonavir.

5.5 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine Daten am Menschen zur Anwendung von Paxlovid während der Schwangerschaft vor, die Aufschluss über das Risiko arzneimittelassoziierter unerwünschter Wirkungen auf die Entwicklung des

Fötus/Embryos geben. Gebärfähige Frauen sollten eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Paxlovid vermeiden.

Die Anwendung von Ritonavir kann die Wirksamkeit kombinierter hormoneller Kontrazeptiva verringern. Patientinnen, die kombinierte hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollte geraten werden, während der Therapie mit Paxlovid und bis zum ersten Menstruationszyklus nach Beendigung der Therapie mit Paxlovid eine andere wirksame Methode zur Empfängnisverhütung oder eine zusätzliche Barriere-Methode anzuwenden (siehe Abschnitt 5.4).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Nirmatrelvir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zu Nirmatrelvir haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 6).

Daten von einer großen Anzahl schwangerer Frauen, die während der Schwangerschaft Ritonavir erhielten, weisen auf keine Erhöhung der Fehlbildungsraten im Vergleich zur beobachteten Rate aus Fehlbildungsregistern hin. Tierexperimentelle Daten zu Ritonavir haben jedoch eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 6).

Die Anwendung von Paxlovid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten am Menschen zur Anwendung von Paxlovid in der Stillzeit vor.

Es ist nicht bekannt, ob Nirmatrelvir bei Menschen oder Tieren in die Muttermilch übergeht ist. Auch über die Auswirkungen von Nirmatrelvir auf das gestillte Neugeborene/den Säugling oder die Milchproduktion ist nichts bekannt. Es gibt nur begrenzte veröffentlichte Daten, die zeigen, dass Ritonavir in der Muttermilch vorhanden ist. Es gibt keine Informationen über die Auswirkungen von Ritonavir auf das gestillte Neugeborene/den Säugling oder die Auswirkungen des Arzneimittels auf die Milchproduktion. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen muss während der Behandlung mit Paxlovid unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten aus Studien am Menschen zur Auswirkung von Paxlovid auf die Fertilität vor.

Es sind keine Daten aus Studien am Menschen zur Auswirkung von Nirmatrelvir auf die Fertilität verfügbar. Bei Ratten hatte Nirmatrelvir keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 6).

Es liegen keine Daten am Menschen zur Auswirkung von Ritonavir auf die Fertilität vor. Bei Ratten hatte Ritonavir keine Auswirkungen auf die Fertilität.

5.6 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

5.7 Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung von Paxlovid sollte allgemeine unterstützende Maßnahmen umfassen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Paxlovid.

5.8 Dauer der Haltbarkeit

12 Monate.

5.9 Hinweise für die Aufbewahrung

Nicht kühlen oder einfrieren. Nicht über 25°C lagern.

5.10 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung

Keine besonderen Anforderungen für die Entsorgung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

5.11 Liste der sonstigen Bestandteile

Nirmatrelvir

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose

Lactose-Monohydrat

Croscarmellose-Natrium

hochdisperses Siliciumdioxid

Natriumstearyl-fumarat

Filmüberzug:

Hypromellose

Titandioxid

Polyethylenglycol

Eisen(III)-oxid

Ritonavir

Tablettenkern:

Copovidon

Sorbitanlaurat

hochdisperses Siliciumdioxid,

Calciumhydrogenphosphat

Natriumstearyl-fumarat

Filmüberzug:

Hypromellose

Titandioxid

Macrogol

Hyprolose

Talkum

hochdisperses Siliciumdioxid

Polysorbat 80

6. WEITERE INFORMATIONEN

▪ Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen während einer Therapie mit Paxlovid (Nirmatrelvir /Ritonavir 300 mg/100 mg) alle 12 Stunden über 5 Tage sowie innerhalb von 34 Tagen nach der letzten Dosis waren Geschmacksstörungen (4,8%), Diarrhoe (3,9 %) und Erbrechen (1,3 %). Für bekannte Nebenwirkungen bei Behandlung mit Ritonavir, siehe Tabelle 3b.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in Tabelle 3 sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3a: Nebenwirkungen von Paxlovid

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Geschmacksstörungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhoe, Erbrechen

Nebenwirkungen von Ritonavir in der HIV-Therapie

Die nachfolgend Nebenwirkungen von Ritonavir, aufgeführt nach Art, Schweregrad und Häufigkeit beziehen sich auf die höhere Dosierung und längere Anwendungsdauer bei der Behandlung einer chronischen HIV-Infektion und treffen möglicherweise nicht auf die fünftägige Anwendung von Ritonavir in Paxlovid zu.

Nebenwirkungen mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ wurden während der Überwachung nach dem Inverkehrbringen identifiziert.

Tabelle 3b: Nebenwirkungen von Ritonavir in klinischen Studien und nach der Markteinführung bei Erwachsenen

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Blut und lymphatisches System	Häufig	Leukozyten erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, Neutrophile erniedrigt, Eosinophile erhöht, Thrombozyten erniedrigt
	Gelegentlich	Neutrophile erhöht
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit, einschließlich Urtikaria und Gesichtssödem
	Selten	Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Gicht, Ödeme, periphere Ödeme,

	Gelegentlich Selten	Dehydratation (meist im Zusammenhang mit gastrointestinalen Symptomen) Diabetes mellitus Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Häufig	Geschmacksstörungen, orale und periphere Parästhesien, Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie Schlaflosigkeit, Angstzustände, Verwirrung, Aufmerksamkeitsstörung, Synkope, Krampfanfall
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie, Hypotonie einschließlich orthostatische Hypotonie, Kälte der Körperperipherie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Sehr häufig	Pharyngitis, Schmerzen im Mund-Rachen-Bereich, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Häufig	Bauchschmerzen (Ober- und Unterbauch), Übelkeit, Durchfall (einschließlich schweren Durchfalls mit Störungen des Elektrolythaushalts), Erbrechen, Dyspepsie Appetitlosigkeit, Blähungen, Geschwülbildung im Mund, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale Refluxerkrankung, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatitis (einschließlich erhöhte GOT, GPT und GGT), Bilirubin im Blut erhöht (einschließlich Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig Häufig Selten	Juckreiz, Exanthem (einschließlich erythematösen und makulopapulösen Exanthems) Akne Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskel-, Knochen- und Bindegewbserkrankungen	Sehr häufig Häufig	Arthralgie und Rückenschmerzen Myositis, Rhabdomyolyse, Myalgie, Myopathie, erhöhte CPK

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	Häufig	Vermehrte Miktion, Nierenfunktionsstörung (z. B. Oligurie, Kreatinin erhöht)
	Gelegentlich	Akutes Nierenversagen
	Nicht bekannt	Nephrolithiasis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Menorrhagie
Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Erschöpfungssyndrom einschließlich Asthenie, Erröten (Flushing), Hitzegefühl
	Häufig	Fieber, Gewichtsverlust
Untersuchungen	Häufig	Amylase erhöht, freies und Gesamtthyroxin Erniedrigt
	Gelegentlich	Glucose erhöht, Magnesium erhöht, alkalische Phosphatase erhöht

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen von Ritonavir

Bei Patienten, die mit Ritonavir in Monotherapie oder in Kombination mit antiretroviral wirkenden Arzneimitteln behandelt wurden, traten eine Erhöhung der Leberwerte (Transaminasen) um mehr als das Fünffache der Obergrenze der Normalwerte sowie Hepatitis und Ikterus auf.

Metabolische Parameter

Während der antiretroviralen Therapie einer HIV-Infektion können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten.

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) wurde auch berichtet. Jedoch ist der Zeitpunkt des Auftretens variabler und kann viele Monate nach Behandlungsbeginn einsetzen.

Pankreatitis wurde bei Patienten, die eine Ritonavir-Therapie erhalten, einschließlich jener mit Hypertriglyceridämie, beobachtet; in einigen Fällen mit letalem Ausgang. Bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung scheint ein Risiko für erhöhte Triglyceride und Pankreatitis zu bestehen.

Fälle von Osteonekrose wurden berichtet, insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART). Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

▪ Zusammenfassung relevanter pharmakologischer Eigenschaften

Wirkmechanismus

Nirmatrelvir ist ein peptidomimetischer Inhibitor der 3C-ähnlichen (3CL) Protease des Coronavirus, einschließlich der 3CL-Protease von SARSCoV2. Die Inhibition der 3CL-Protease macht das Protein unfähig, Polyproteinvorläufer zu verarbeiten, und verhindert so die Virusreplikation.

Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Nirmatrelvir und sorgt so für höhere Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir.

Antivirale Aktivität

Nirmatrelvir zeigte nach einer dreitägigen Exposition eine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2-Infektionen von dNHBE-Zellen, einer primären menschlichen Lungen-Alveolarepithelzelllinie (EC₅₀-Wert von 61,8 nM und EC₉₀-Wert von 181 nM). Nirmatrelvir zeigte in Zellkulturen eine antivirale Aktivität (mit EC₅₀-Werten im niedrigen nanomolaren Bereich ≤ 3 -fach im Vergleich zu USA-WA1/ 2020) gegen SARS-CoV-2 Isolate der Varianten Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351/Isolat hCoV-19/USA/MD-HP01542), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), and Lambda (C.37). Die Beta (B.1.351) Variante war die am wenigsten empfindliche getestete Variante mit einer etwa 4-fach reduzierten Empfindlichkeit im Vergleich zum USA/ Wa-1 2020 Isolat.

Es sind keine *in-vitro*-Daten über die antivirale Aktivität gegen die Omikron-Variante verfügbar.

Resistenz

Zurzeit sind keine Informationen über die antivirale Resistenz gegen Nirmatrelvir bei SARS-CoV-2 verfügbar. Studien in Zellkulturen und klinische Studien zur Evaluierung der Resistenzselektion von SARS-CoV-2 gegenüber Nirmatrelvir sind noch nicht abgeschlossen. Lediglich eine *in-vitro*-Resistenzselektionsstudie mit 3CL-Proteasen des murinen Hepatitis-Virus (MHV) liegt vor. Diese zeigte nach 10 Passagen in Zellkultur eine 4,4- bis 5-fach Abnahme der Empfindlichkeit von Nirmatrelvir gegenüber Viren mit 5 Mutationen (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) in der MHV-3CL-Protease. Die Relevanz dieses Ergebnisses für SARS-CoV-2 ist unbekannt.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Elektrophysiologie des Herzens

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Cross-over-Studie an 10 gesunden Erwachsenen wurde kein klinisch relevanter Effekt von Nirmatrelvir auf das QTcF-Intervall beobachtet. Die vom Modell vorhergesagte obere Grenze des 90 %-Konfidenzintervalls (KI) für die Schätzung des QTcF-Intervalls nach Korrektur in Bezug auf den Ausgangswert und Ritonavir betrug 1,96 ms bei einer um ca. das 4-fache erhöhten Konzentration im Vergleich zur mittleren Steady-State-Spitzenkonzentration nach einer therapeutischen Dosis von Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir/Ritonavir wurde an gesunden Probanden untersucht.

Ritonavir wird zur Verbesserung der Pharmakokinetik zusammen mit Nirmatrelvir angewendet und führt zu höheren systemischen Konzentrationen von Nirmatrelvir. Bei den Probanden lag die mittlere Halbwertszeit ($t_{1/2}$) einer im nüchternen Zustand allein angewendeten Einzeldosis von 150 mg Nirmatrelvir bei etwa 2 Stunden, im Vergleich zu 7 Stunden bei Anwendung einer Einzeldosis

250 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir. Dies unterstützt die zweimal tägliche Anwendung des Arzneimittels.

Nach Anwendung einer Einzeldosis Nirmatrelvir/Ritonavir 250 mg/100 mg als orale Suspension bei gesunden Probanden im nüchternen Zustand betrug das geometrische Mittel der maximalen Konzentration ($C_{\max}$) 2,88 µg/ml (Variationskoeffizient [VK] 25 %) und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis zum Zeitpunkt der letzten Messung (AUC_{last}) 27,6 µg*h/ml (VK 13 %). Bei wiederholter Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg und 500 mg/100 mg zweimal täglich ist der Anstieg der systemischen Exposition im Steady-State offenbar geringer als dosisproportional. Bei einer Mehrfachdosierung über einen Zeitraum von 10 Tagen wurde der Steady-State an Tag 2 erreicht, mit einer etwa 2-fachen Akkumulation. Die systemische Exposition an Tag 5 war bei allen Dosierungen ähnlich wie an Tag 10.

Absorption

Nach peroraler Anwendung einer Einzeldosis Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg lag das geometrische Mittel der $C_{\max}$ von Nirmatrelvir bei 2,21 µg/ml (VK 33 %) und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis unendlich (AUC_{inf}) bei 23,01 µg*h/ml (VK 23 %). Die mediane Zeit bis zur $C_{\max}$ ($t_{\max}$) betrug 3,00 Stunden (Bereich: 1,02 bis 6,00). Das arithmetische Mittel der terminalen Eliminationshalbwertszeit betrug 6,1 Stunden (+SD 1,8).

Nach peroraler Anwendung einer Einzeldosis Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg lag das geometrische Mittel der $C_{\max}$ von Ritonavir bei 0,36 µg/ml (VK 46 %) und die AUC_{inf} bei 3,60 µg*h/ml (VK 47 %). Die mediane Zeit bis zur $C_{\max}$ ($t_{\max}$) betrug 3,98 Stunden (Bereich: 1,48 bis 4,20). Das arithmetische Mittel der terminalen Eliminationshalbwertszeit betrug 6,1 Stunden (+SD 2,2).

Auswirkungen einer Mahlzeit auf die orale Absorption

Bei gleichzeitiger Anwendung einer Suspensionsformulierung von Nirmatrelvir mit Ritonavir-Tabletten zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erhöhte sich die Nirmatrelvir-Exposition mäßig stark im Vergleich zu einer Anwendung im nüchternen Zustand (Anstieg der mittleren $C_{\max}$ um etwa 15 % und der mittleren AUC_{last} um etwa 1,6 %).

Verteilung

Die humane Plasmaproteinbindung von Nirmatrelvir beträgt etwa 69 %.

Die humane Plasmaproteinbindung von Ritonavir beträgt etwa 98 bis 99 %.

Biotransformation

In-vitro-Studien zur Untersuchung von Nirmatrelvir ohne gleichzeitige Gabe von Ritonavir lassen darauf schließen, dass Nirmatrelvir hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert wird. In klinisch relevanter Konzentration führt Nirmatrelvir *in vitro* zu keiner reversiblen Inhibition von CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 oder CYP1A2. Nirmatrelvir ist kein Induktor oder Substrat anderer CYP-Enzyme. Die Anwendung von Nirmatrelvir zusammen mit Ritonavir hemmt den Nirmatrelvir-Metabolismus. Im Plasma wurde als einzige mit dem Wirkstoff in Zusammenhang stehende Substanz unverändertes Nirmatrelvir nachgewiesen. Geringere Mengen oxidativer Metaboliten fanden sich in den Fäzes und im Urin.

In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen wiesen Cytochrom P450 3A (CYP3A) als wichtigste Isoform für den Ritonavir-Metabolismus nach, wobei CYP2D6 auch zur Bildung des oxidativen Metaboliten M-2 beiträgt.

Niedrige Ritonavir-Dosen zeigten profunde Wirkungen auf die Pharmakokinetik anderer Proteaseinhibitoren (und anderer Arzneimittel, die durch CYP3A4 metabolisiert werden). Andere (HIV-)Proteaseinhibitoren können die Pharmakokinetik von Ritonavir beeinflussen.

Elimination

Primärer Ausscheidungsweg von Nirmatrelvir bei Anwendung mit Ritonavir war die Ausscheidung des intakten Arzneimittels über die Nieren. Etwa 49,6 % der angewendeten Nirmatrelvir-Dosis von 300 mg wurden im Urin und etwa 35,3 % in den Fäzes wiedergefunden. Nirmatrelvir war die vorherrschende mit dem Wirkstoff in Zusammenhang stehende Substanz, mit geringen Mengen an Metaboliten, die durch Hydrolysereaktionen in den Ausscheidungen entstanden. Die einzige quantifizierbare mit dem Wirkstoff in Zusammenhang stehende Substanz im Plasma war unverändertes Nirmatrelvir.

Untersuchungen am Menschen mit radioaktiv markiertem Ritonavir zeigten, dass die Ausscheidung von Ritonavir in erster Linie über das hepatobiliäre System erfolgt. Ca. 86 % der radioaktiv markierten Substanz wurden im Stuhl wiedergefunden. Vermutlich handelt es sich bei einem Teil davon um nicht absorbiertes Ritonavir.

Besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir/Ritonavir in Bezug auf Alter und Geschlecht wurde nicht untersucht.

Ethnische Herkunft und Zugehörigkeit

Die systemische Exposition bei japanischen Studienteilnehmern war numerisch geringer, unterschied sich aber nicht in klinisch bedeutsamer Weise von westlichen Studienteilnehmern.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ohne Nierenfunktionsstörung waren die $C_{\max}$ und die AUC von Nirmatrelvir bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung um 30 % bzw. 24 %, bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung um 38 % bzw. 87 % und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um 48 % bzw. 204 % höher.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir/Ritonavir wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/Ritonavir

Bei einer Untersuchung von Nirmatrelvir in menschlichen Lebermikrosomen als einziges Substrat leistete CYP3A4 den größten Beitrag zum oxidativen Metabolismus von Nirmatrelvir. Ritonavir ist ein CYP3A-Inhibitor und führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir und anderen primär über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln. Trotz der gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik könnten starke Inhibitoren und Induktoren die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir verändern.

Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid mit Itraconazol (CYP3A-Inhibitor) und Carbamazepin (CYP3A-Induktor) auf die AUC und $C_{\max}$ von Nirmatrelvir sind in Tabelle 4 (Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Nirmatrelvir) zusammengefasst.

Tabelle 4: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: pharmakokinetische Parameter für Nirmatrelvir in Gegenwart gleichzeitig angewandeter Arzneimittel

Gleichzeitig angewandetes Arzneimittel	Dosis (Schema)		N	Verhältnis (in Kombination mit gleichzeitig angewandetem Arzneimittel/ alleine) der pharmakokinetischen Parameter von Nirmatrelvir (90 %-KI); kein Effekt = 1,00	
	Gleichzeitig angewandetes Arzneimittel	Nirmatrelvir / Ritonavir		C _{max}	AUC ^a
Carbamazepin ^b	300 mg zweimal täglich (16 Dosen)	300 mg/100 mg zweimal täglich (5 Dosen)	9	56,82 (47,04; 68,62)	44,50 (33,77; 58,65)
Itraconazol	200 mg einmal täglich (8 Dosen)	300 mg/100 mg zweimal täglich (5 Dosen)	11	118,57 (112,50; 124,97)	138,82 (129,25; 149,11)

Abkürzungen: AUC = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (area under the plasma concentration-time curve), KI = Konfidenzintervall, C_{max} = maximale Plasmakonzentration (maximum plasma concentrations)

- Für Carbamazepin: AUC = AUC_{inf}, für Itraconazol: AUC = AUC_{tau}
- Dosistitration von Carbamazepin bis zu 300 mg zweimal täglich an Tag 8 bis Tag 15 (z. B. 100 mg zweimal täglich an Tag 1 bis Tag 3 und 200 mg zweimal täglich an Tag 4 bis Tag 7)

▪ Zusammenfassung relevanter klinischer Eigenschaften

Angaben zur Wirksamkeit von Paxlovid basieren auf der Zwischenanalyse der Studie EPIC-HR, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2/3-Studie an nicht hospitalisierten, symptomatischen, erwachsenen Teilnehmern mit laborbestätigter Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion. Eine vorläufige Zusammenfassung der finalen Analyse des primären Endpunkts wurde zur Verfügung gestellt und zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit wie die Zwischenanalyse. Der Studienbericht mit der abschließenden Analyse steht noch aus.

Geeignete Teilnehmer waren 18 Jahre alt und älter und wiesen mindestens einen der folgenden Risikofaktoren für einen schweren Verlauf auf: Diabetes, Übergewicht (BMI > 25), chronische Lungenerkrankung (einschließlich Asthma), chronische Nierenerkrankung, aktuelles Rauchen, immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie, Herz-Kreislauf-Erkrankung, Hypertonie, Sichelzellenanämie, neurologische Entwicklungsstörungen, aktive Krebserkrankung, medizinisch bedingte technologische Abhängigkeit oder waren älter als 60 Jahre, unabhängig von den Begleiterkrankungen. Von der Studie ausgeschlossen waren geimpfte Personen oder solche mit einer bekannten, früheren COVID-19 Erkrankung.

Teilnehmer, bei denen der Beginn der COVID-19-Symptomatik höchstens 5 Tage zurücklag, wurden in die Studie aufgenommen.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Teilnehmer mit COVID-19-bedingten Hospitalisierungen oder Todesfällen jeglicher Ursache bis Tag 28 in der modifizierten Intent-to-Treat (mITT)-Analysepopulation (alle behandelten Teilnehmer mit Symptombeginn ≤ 3 Tage, mit mindestens einem Visitertermin nach Studienbeginn und keiner erhaltenen oder erwarteten therapeutischen COVID-19 mAb-Behandlung).

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Bewertung von COVID-19-bedingten Hospitalisierungen oder Todesfällen jeglicher Ursache bis Tag 28 im mITT1-Analysesatz (alle behandelten Teilnehmer mit Symptombeginn ≤ 5 Tage, mindestens einem Visitertermin nach Studienbeginn und keine erhaltene

oder erwartete therapeutische COVID-19 mAb-Behandlung). Teilnehmer, die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine COVID-19-Behandlung einen therapeutischen monoklonalen Antikörper erhielten oder voraussichtlich erhalten würden, wurden von den mITT- und mITT1-Analysen ausgeschlossen (8,2 %)

Insgesamt 1361 Teilnehmer wurden randomisiert und erhielten entweder Paxlovid oder Placebo. Bei Studienbeginn betrug das mittlere Alter der Teilnehmer 45 Jahre, wobei 11,4 % der Teilnehmer 65 Jahre und älter waren (2,9 % 75 Jahre und älter); 52 % der Teilnehmer waren männlich, 63 % waren Weiße, 5 % Schwarze, 48 % Hispano- oder Lateinamerikaner und 20 % Asiaten. Bei 63 % der Teilnehmer hatten einen Symptombeginn von höchstens 3 Tage vor Beginn der Studienbehandlung. 79,4 % der Teilnehmer wiesen einen BMI > 25 kg/m² (37,6 % einen BMI > 30 kg/m²), 32,4 % hatten eine Hypertonie und 12,9 % Diabetes mellitus. 55,6 % der Teilnehmer waren bei Studienbeginn serologisch positiv. Die mittlere Viruslast bei Studienbeginn betrug 4,71 log₁₀ Kopien/ml (SD 2,78).

Insgesamt waren die demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale zu Studienbeginn zwischen der Paxlovid- und der Placebo-Gruppe ausgeglichen.

Tabelle 5: COVID-19-Verlauf (Hospitalisierung oder Tod) bis Tag 28 bei symptomatischen Erwachsenen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf; mITT-Analysesatz

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Anzahl an Patienten (%)	389	385
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod ^a (%)	3 (0,8 %)	27 (7,0 %)
Geschätzter Anteil in 28 Tagen [95 %-KI], %	0,78 (0,25; 2,39)	7,09 (4,92; 10,17)
Verringerung im Vergleich zu Placebo [95 %-KI]* p-Wert**	-6,32 (-9,04; -3,59) p < 0,0001	

* Zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall ist nicht für Multiplizität adjustiert. Das für Multiplizität adjustierte zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall für die Zwischenanalyse ist [- 10,61 % bis - 2,02 %]

** Zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,002.

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, mITT1 = modifizierter Intent-to-treat. Alle Teilnehmer mit Randomisierung auf die Studienintervention, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhielten, mindestens 1 Nachuntersuchung bis Tag 28 vorweisen konnten, zu Beginn der Studie weder eine Behandlung mit einem therapeutischen monoklonalen Antikörper gegen COVID-19 erhalten hatten und bei denen keine solche Therapie geplant war und deren Behandlung innerhalb von höchstens 3 Tagen nach dem ersten Auftreten von COVID-19-Symptomen eingeleitet wurden.

a. COVID-19-bedingte Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache

In der Paxlovid-Gruppe wurden keine Todesfälle berichtet, während in der Placebo-Gruppe 7 Todesfälle berichtet wurden.

Die mITT1-Analysen werden für die Zielpopulation als repräsentativer angesehen. (Beginn innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome und Dosierungsempfehlungen.)

Tabelle 6: COVID-19-Verlauf (Hospitalisierung oder Tod) bis Tag 28 bei symptomatischen Erwachsenen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf; mITT1-Analysesatz

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Anzahl an Patienten	n = 607	n = 612
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod ^a (%)	6 (1,0 %)	41 (6,7 %)
Geschätzter Anteil in 28 Tagen [95 %-KI], %	1,00 (0,45; 2,21)	6,76 (5,03; 9,04)
Verringerung im Vergleich zu Placebo [95 %-KI]	-5,77 (-7,92; -3,61)	
p-Wert	p < 0,0001	
Serologie negativ	n = 256	n = 272
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod ^a (%)	5 (2,0 %)	36 (13,2 %)
Geschätzter Anteil in 28 Tagen [95 %-KI], %	1,98 (0,83; 4,69)	13,43 (9,88; 18,13)
Differenz zu Placebo [95 %-KI], %	-11,45 (-15,89; -7,02)	
p-Wert	p < 0,0001	
Serologie positiv	n = 344	n = 322
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod ^a (%)	1 (0,3 %)	5 (1,5 %)
Geschätzter Anteil in 28 Tagen [95 %-KI], %	0,29 (0,04; 2,05)	1,51 (0,63; 3,60)
Differenz zu Placebo [95 %-KI], %	-1,22 (-2,66; 0,21)	
p-Wert	p = 0,0947	

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, mITT1 = modifizierter Intent-to-treat-Analysesatz einschließlich aller Teilnehmer mit Randomisierung auf die Studienintervention, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhielten, mindestens 1 Nachuntersuchung bis Tag 28 vorweisen konnten, zu Beginn der Studie weder eine Behandlung mit einem therapeutischen monoklonalen Antikörper gegen COVID-19 erhalten hatten und bei denen keine solche Therapie geplant war und deren Behandlung innerhalb von höchstens 5 Tagen nach dem ersten Auftreten von COVID-19-Symptomen eingeleitet wurde

a. COVID-19-bedingte Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache

In der Paxlovid-Gruppe wurden keine Todesfälle berichtet, während in der Placebo-Gruppe 10 Todesfälle berichtet wurden.

Tabelle 7: COVID-19-Verlauf (Hospitalisierung oder Tod) bis Tag 28 bei symptomatischen Erwachsenen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf, mITT1-Patienten mit Behandlungsstart > 3 Tage nach Symptombeginn

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Anzahl an Patienten	n = 218	n = 227
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod ^a (%)	3 (1,4 %)	14 (6,2 %)
Geschätzter Anteil in 28 Tagen [95 %-KI], %	1,40 (0,45; 4,29)	6,19 (3,72; 10,24)
Verringerung im Vergleich zu Placebo [95 %-KI]	-4,79 (-8,31; -1,28)	
	0,0076	

p-Wert		
--------	--	--

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, mITT1 = modifizierter Intent-to-treat-Analysesatz einschließlich aller Teilnehmer mit Randomisierung auf die Studienintervention, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhielten, mindestens 1 Nachuntersuchung bis Tag 28 vorweisen konnten, zu Beginn der Studie weder eine Behandlung mit einem therapeutischen monoklonalen Antikörper gegen COVID-19 erhalten hatten und bei denen keine solche Therapie geplant war und deren Behandlung innerhalb von höchstens 5 Tagen nach dem ersten Auftreten von COVID-19-Symptomen eingeleitet wurde.

a. COVID-19-bedingte Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache

Die Wirksamkeitsergebnisse für mITT1 waren in allen Teilnehmeruntergruppen konsistent, einschließlich Alter (≥ 65 Jahre) und BMI (BMI > 25 und BMI > 30).

• Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine nicht-klinischen Studien mit Nirmatrelvir in Kombination mit Ritonavir durchgeführt.

Toxikologie

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Nirmatrelvir mit einer Dauer von bis zu 1 Monat an Ratten und Affen ergaben keine unerwünschten Ergebnisse.

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von Ritonavir erwiesen sich Leber, Netzhaut, Schilddrüse und Nieren als die wichtigsten Zielorgane. Die Leberveränderungen betrafen die Leberzellen, das Gallensystem und die Phagozyten und gingen mit einem Anstieg der Leberenzyme einher. Eine Hyperplasie des Netzhautpigmentepithels und eine Netzhautdegeneration wurden in allen Untersuchungen an Nagern, die mit Ritonavir durchgeführt wurden, festgestellt, nicht aber bei Hunden. Untersuchungen der Ultrastruktur lassen darauf schließen, dass diese Netzhautveränderungen Folgeerscheinungen einer Phospholipidose sind. Klinische Untersuchungen lieferten jedoch keine Hinweise auf Augenveränderungen beim Menschen, die von der Prüfsubstanz induziert sind. Sämtliche Veränderungen an der Schilddrüse waren nach Absetzen von Ritonavir reversibel. Klinische Untersuchungen am Menschen ergaben keine klinisch relevanten Veränderungen der Schilddrüsenfunktionstests.

Bei Ratten wurden Nierenveränderungen wie eine Degeneration der Nierenkanälchen, chronische Entzündung und Proteinurie festgestellt, die jedoch vermutlich auf speziesspezifische, spontane Erkrankungen zurückzuführen sind. Darüber hinaus wurden in klinischen Studien keine klinisch relevanten Nierenveränderungen festgestellt.

Kanzerogenes Potenzial

Studien zum kanzerogenen Potenzial von Paxlovid liegen nicht vor.

Studien zum kanzerogenen Potenzial von PF0-7321332 liegen nicht vor.

Langzeitkanzerogenitätsstudien mit Ritonavir an Mäusen und Ratten lassen ein für diese Arten spezifisches Tumorpotenzial erkennen, welches für den Menschen aber als nicht relevant angesehen werden kann.

Genotoxizität

Studien zum genotoxischen Potenzial von Paxlovid liegen nicht vor.

Nirmatrelvir war in einer Reihe von Tests, einschließlich auf bakterielle Mutagenität, Chromosomenaberrationstests mit menschlichen lymphoblastoiden TK6-Zellen und *In-vivo*-Mikronucleustests bei Ratten, nicht genotoxisch.

In den bisher durchgeführten *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen, wie dem Ames-Test (Rückmutationstest an Bakterien) mit *S. typhimurium* und *E. coli*, Mäuselymphomtest, Mausmikronucleustest und Chromosomenaberrationstest mit menschlichen Lymphozyten, erwies sich Ritonavir weder als mutagen noch als klastogen.

Reproduktionstoxizität

Nirmatrelvir

In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung mit Dosierungen bis 1000 mg/kg/Tag (entsprechend dem 12-fachen bzw. 4,3-fachen der abgeschätzten menschlichen c_{max}/AUC_{24} bei einer Dosis von 300 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir zweimal täglich) wurden keine Nirmatrelvir-bezogenen Effekte auf die Fertilität und Reproduktionsleistung festgestellt.

Die potenzielle embryo-fötale Toxizität von Nirmatrelvir wurde an Ratten und Kaninchen untersucht. Es wurden keine Nirmatrelvir-bedingten Auswirkungen auf die embryofötale Entwicklung von Ratten bis zur höchsten Dosis von 1000 mg/kg/Tag (Expositionsgrenze beim 16-fachen/7,8-fachen, basierend auf der Gesamt- C_{max}/AUC_{24} , der abgeschätzten menschlichen Exposition bei einer Dosis von 300 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir zweimal täglich) festgestellt. In der Studie zur embryo-fötalen Entwicklung bei Kaninchen wurde bei der höchsten Dosis von 1000 mg/kg/Tag ein unerwünschtes Nirmatrelvir-bedingtes niedrigeres Körpergewicht der Föten festgestellt. Des Weiteren kam es bei dieser Dosis zu nicht krankhaften Wirkungen in Form von geringfügigen Veränderungen des mütterlichen Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme. Diese Effekte traten bei einer mittleren Dosis von 300 mg/kg/Tag (das 10-fache bzw. 2,8-fache der C_{max}/AUC_{24} der abgeschätzten klinischen Exposition) nicht auf.

Ritonavir

Bei Ratten zeigte Ritonavir keine Auswirkungen auf die Fertilität.

Die bei Ratten beobachtete Entwicklungstoxizität (Embryoletalität, verringertes fetales Körpergewicht und verzögerte Ossifikation und viszerale Veränderungen, einschließlich verzögerter Hodenabstieg) traten hauptsächlich bei einer maternaltoxischen Dosis auf. Die Entwicklungstoxizität bei Kaninchen (Embryoletalität, verringerte Wurfgröße und verringertes fötales Körpergewicht) trat bei einer maternal toxischen Dosis auf.

PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Paxlovid 150 mg/100 mg Filmtabletten Nirmatrelvir/Ritonavir

Dieses Arzneimittel ist noch nicht vollständig geprüft und noch nicht durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zugelassen. Bei diesen Texten handelt es sich nicht um regulatorisch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) verabschiedete Texte, sondern um durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte geprüfte Information für Patienten. Die hier enthaltenen Informationen können sich nach einer Zulassung von Paxlovid ändern.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Paxlovid und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Paxlovid beachten?
3. Wie ist Paxlovid einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Paxlovid aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Paxlovid und wofür wird es angewendet?

Paxlovid enthält die Wirkstoffe Nirmatrelvir und Ritonavir. Es ist ein antivirales Arzneimittel, das zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff bekommen und die ein hohes Risiko haben, einen schweren Krankheitsverlauf zu entwickeln, eingesetzt wird.

COVID-19 wird durch einen Virus namens Coronavirus verursacht. Paxlovid hemmt die Aktivität der 3C-ähnlichen (3CL) Protease von SARS-CoV-2. Dies ist ein Enzym, das Coronaviren zur Vermehrung benötigen. Dies kann Ihrem Körper helfen, die Virusinfektion zu überwinden, und kann Ihnen helfen, schneller gesund zu werden. Die gleichzeitige Anwendung mit einer niedrigen Dosis Ritonavir trägt dazu bei, den Abbau von Nirmatrelvir zu verlangsamen, so dass es im Körper länger in höheren Konzentrationen verbleiben kann, was für die antivirale Wirksamkeit erforderlich ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Paxlovid beachten?

Paxlovid darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Nirmatrelvir, Ritonavir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion haben.

- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen. Die Einnahme von Paxlovid mit diesen Arzneimitteln kann zu schweren oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen oder die Wirkweise von Paxlovid beeinflussen:
 - Alfuzosin (zur Behandlung der Symptome einer vergrößerten Prostata)
 - Pethidin, Piroxicam, Dextropropoxyphen (zur Schmerzlinderung)
 - Ranolazin (zur Behandlung von chronischen Brustschmerzen [Angina pectoris])
 - Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin (Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen)
 - Colchicin (zur Behandlung von Gicht)
 - Lurasidon, Clozapin, Pimozid (zur Behandlung von Depressionen)
 - Quetiapin (zur Behandlung von Schizophrenie, bipolarer Störung und schwerer depressiver Störung)
 - Pimozid und Clozapin (zur Behandlung abnormer Gedanken oder Gefühle)
 - Dihydroergotamin und Ergotamin (zur Behandlung von Migränekopfschmerzen)
 - Methylergometrin (zur Stillung übermäßiger Blutungen, die nach einer Entbindung oder einem Schwangerschaftsabbruch auftreten können)
 - Cisaprid (zur Linderung bestimmter Magenbeschwerden)
 - Lovastatin, Simvastatin (zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut)
 - Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (hoher Blutdruck in der Lungenarterie)
 - Triazolam, Midazolam oral eingenommen (zur Linderung von Angstzuständen und/ oder Schlafstörungen)
 - Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin (zur Vorbeugung und Kontrolle von Krampfanfällen)
 - Rifampicin (zur Behandlung von Tuberkulose)
 - Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen)
 - Neratinib, Venetoclax (Arzneimittel gegen Krebs)
 - Fusidinsäure (Antibiotika)
 - Astemizol, Terfenadin (Antihistaminika)
 - Lomitapid (Arzneimittel zur Senkung des Lipidspiegels im Blut)
 - Avanafil, Vardenafil (Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion)
 - Midazolam angewendet als Injektion, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Triazolam (Beruhigungsmittel)

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Paxlovid einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine Lebererkrankung oder eine HIV-Infektion haben.

Einnahme von Paxlovid zusammen mit anderen Arzneimitteln

Es gibt andere Arzneimittel, die sich möglicherweise nicht mit Paxlovid vertragen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, einschließlich verschreibungspflichtiger und nicht-verschreibungspflichtiger Arzneimittel, Vitamine und pflanzliche Präparate.

- Arzneimittel gegen Krebs (z. B. Abemaciclib, Ceritinib, Dasatinib, Encorafenib, Ibrutinib, Ivosidenib, Nilotinib, Vinblastin, Vincristin)
- Gerinnungshemmende Arzneimittel (*Antikoagulanzen*, z. B. Warfarin, Rivaroxaban)
- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (z. B. Bupropion, Haloperidol)
- Antipilzmittel (*Antimykotika*, z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Isavuconazonium-sulfat)

- Arzneimittel zur Behandlung von HIV (z. B. Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, , Saquinavir, Tipranavir, Didanosin, Delavirdin, Efavirenz, Maraviroc, Nevirapin, Raltegravir, Zidovudin)
- Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin)
- Antimykobakterielle Arzneimittel (z. B. Bedaquilin, Rifabutin)
- Herzarzneimittel einschließlich:
 - Calciumkanalblocker (z. B. Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin)
 - Digoxin
 - Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (Lidocain [Injektion])
- Bosentan (zur Behandlung von Bluthochdruck in der Lungenarterie)
- Antivirale Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis-C-Virusinfektion (z. B. Elbasvir/ Grazoprevir, Glecaprevir/ Pibrentasvir, Simeprevir, Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir, Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir und Dasabuvir)
- Arzneimittel zur Senkung des Blutcholesterinspiegels (z. B. Atorvastatin, Rosuvastatin)
- Hormonelle Verhütungsmittel einschließlich Ethinylestradiol (ein orales Verhütungsmittel oder ein Pflaster zur Schwangerschaftsverhütung). **Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie die Antibabypille einnehmen**, da Sie möglicherweise zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen wie die Verwendung eines Kondoms ergreifen müssen
- Arzneimittel mit Einfluss auf das Immunsystem (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus)
- Salmeterol, Theophyllin (zur Behandlung von Asthma und anderer Lungenerkrankungen chronisch obstruktiver Lungenerkrankung [COPD])
- Morphin und morphin-ähnliche Arzneimittel zur Behandlung von starken Schmerzen (z. B. Fentanyl, Methadon)
- Steroide (z. B. Betamethason, Budesonid, Ciclesonid, Dexamethason, Fluticason, Methylprednisolon, Mometason, Prednison, Triamcinolon)
- Amphetamine
- Arzneimittel zur Behandlung von Allergien (z. B. fexofenadin, loratidin)
- Schlafmittel (z. B. zolpidem)
- Arzneimittel zur Behandlung von Schilddrüsenunterfunktion (z. B. levothyroxin)

Viele Arzneimittel haben Wechselwirkungen mit Paxlovid. **Bitte führen Sie eine Liste Ihrer Arzneimittel und zeigen Sie diese Ihrem Arzt oder Apotheker.** Nehmen Sie keine neuen Arzneimittel ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ein. Ihr Arzt kann Ihnen sagen, ob die Einnahme von Paxlovid mit anderen Arzneimitteln sicher ist.

Lebererkrankung

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Lebererkrankungen haben oder hatten.

Nierenerkrankung

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Nierenerkrankungen haben oder hatten.

HIV Infektion

Informieren Sie ihren Arzt, wenn sie eine HIV Infektion haben oder vermuten.

Kinder und Jugendliche

Paxlovid darf Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht gegeben werden, da Paxlovid nicht bei Kindern und Jugendlichen untersucht wurde.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Es sind keine ausreichenden Informationen vorhanden, die eine unbedenkliche Einnahme von Paxlovid während der Schwangerschaft bestätigen. Eine Behandlung mit Paxlovid während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Sprechen Sie vor der Einnahme mit Ihrem Arzt. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, sollten Sie eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung

anwenden. Da Paxlovid die Wirksamkeit von hormonellen Verhütungsmitteln (Antibabypille) beeinträchtigen kann, sollten Sie eine andere wirksame Methode zur Empfängnisverhütung oder eine zusätzliche Barriermethode anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Verhütungsmethode.

Während der Behandlung mit Paxlovid müssen Sie das Stillen unterbrechen, da nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel ihrem gestillten Kind schaden könnte.

Es liegen keine ausreichenden Informationen zum Einfluss von Paxlovid auf die Fortpflanzungsfähigkeit vor.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Paxlovid wurde nicht speziell auf seine möglichen Auswirkungen auf die Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Maschinen untersucht.

Paxlovid enthält Lactose (eine Art von Zucker)

Bitte nehmen Sie Paxlovid erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Paxlovid enthält Natrium

Nirmatrelvir- und Ritonavir Tabletten enthalten jeweils weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d. h. dieses Arzneimittel ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Paxlovid einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie unter einer Nieren- oder Lebererkrankung leiden, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, um eine angemessene Dosis von Paxlovid zu erhalten.

Sie sollten mit der Einnahme von Paxlovid innerhalb von 5 Tagen nach dem Einsetzen von COVID-19-Symptomen beginnen.

Wieviel Sie einnehmen müssen

Paxlovid enthält 2 Wirkstoffe: Nirmatrelvir und Ritonavir.

Die empfohlene Dosis beträgt 2 Tabletten Nirmatrelvir und 1 Tablette Ritonavir, die alle 12 Stunden (morgens und abends) eingenommen werden.

Ein Behandlungszyklus dauert 5 Tage. Nehmen Sie für jede Dosis alle 3 Tabletten zusammen zur gleichen Zeit ein.

Wie ist Paxlovid einzunehmen

- Schlucken Sie die Tabletten unzerkaut. Kauen, brechen oder zerkleinern Sie die Tabletten nicht.
- PaxlovidDieses Arzneimittel kann mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen werden.
- Nehmen Sie die Tabletten mit ausreichend Flüssigkeit ein.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Paxlovid wird nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet.

Wenn Sie eine größere Menge von Paxlovid eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Paxlovid eingenommen haben, als sie sollten, rufen Sie Ihren Arzt an oder suchen Sie sofort die Notaufnahme des nächsten Krankenhauses auf.

Wenn Sie die Einnahme von Paxlovid vergessen haben

- Es ist wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels vergessen oder auslassen
- Es ist wichtig, dass Sie alle Tabletten zur gleichen Zeit einnehmen.
- Wenn Sie innerhalb von Paxlovid 8 Stunden nach dem regulären Einnahmezeitpunkt bemerken, dass sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese sobald wie möglich ein. Nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit.
- Wenn sie später als 8 Stunden nach dem regulären Einnahmezeitpunkt bemerken, dass sie eine Dosis vergessen haben,, nehmen Sie die ausgelassene Dosis nicht ein, sondern .Nehmen Sie stattdessen die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.
- Wenn Sie nicht sicher sind, was Sie tun sollen, rufen Sie Ihren Arzt oder Apotheker an.

Erbrechen bei der Einnahme dieses Arzneimittels

- Wenn Sie innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme erbrechen, nehmen Sie die gesamte Dosis noch einmal ein.
- Wenn Sie später als 30 Minuten nach der Einnahme erbrechen, nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein.

Wenn Sie die Einnahme von Paxlovid abbrechen

Auch wenn Sie sich besser fühlen, sollten Sie die Einnahme von Paxlovid nicht abbrechen, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen. Durch die zuverlässige Einnahme aller Dosen verringert sich die Wahrscheinlichkeit, dass Sie schwer an COVID-19 erkranken.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Nicht viele Menschen haben Paxlovid eingenommen. Schwere und unerwartete Nebenwirkungen können auftreten. Paxlovid befindet sich noch in der Erprobungsphase. Es ist daher möglich, dass noch nicht alle Risiken bekannt sind.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Durchfall (*Diarrhoe*)
- Erbrechen
- Veränderter Geschmackssinn

Im Folgenden werden bekannte Nebenwirkungen aufgeführt, welche nach Anwendung von Ritonavir, einem Bestandteil von Paxlovid auftraten. Diese Nebenwirkungen beziehen sich auf die höhere

Dosierung und längere Anwendung von Ritonavir während der Behandlung einer chronischen HIV-Infektion und treffen möglicherweise nicht auf die 5-tägige Anwendung von Ritonavir in Paxlovid zu. Nebenwirkungen mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ wurden in Anwendungsbeobachtungen identifiziert.

Sehr häufig: kann mehr als 1 Person von 10 Behandelten betreffen

- Schmerzen im Ober- und Unterbauch
- Erbrechen
- Durchfall (möglicherweise schwer)
- Übelkeit
- Erröten, Hitzegefühl
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Halsschmerzen
- Husten
- Magenverstimmung oder Verdauungsstörung
- Brennen oder Taubheit in Händen, Füßen oder um die Lippen und den Mund
- Schwächegefühl, Müdigkeit
- unangenehmer Geschmack im Mund
- Schädigung der Nerven, welche Schwäche und Schmerzen hervorrufen kann
- Juckreiz
- Hautausschlag
- Gelenk- und Rückenschmerzen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlag (möglicherweise rot, erhaben, juckend),
- starkes Anschwellen der Haut und anderer Gewebe
- Schlaflosigkeit
- Angstzustände
- erhöhtes Cholesterin
- erhöhte Triglyceride
- Gicht
- Magenbluten
- Entzündung der Leber und Gelbfärbung der Haut oder der Lederhaut des Auges
- vermehrtes Wasserlassen
- verminderte Nierenfunktion
- Krampfanfälle
- geringe Anzahl von Blutplättchen
- Durst (Flüssigkeitsmangel)
- ungewöhnlich starke Monatsblutungen
- Blähungen
- Appetitlosigkeit
- Geschwüre im Mund
- Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche
- Fieber
- Gewichtsverlust
- Ergebnisse von Laboruntersuchungen: Veränderungen von Ergebnissen von Bluttests (z. B. biochemische Parameter und Blutbild)
- Verwirrtheit
- Aufmerksamkeitsstörungen
- Ohnmacht
- verschwommenes Sehen
- Anschwellen von Händen und Füßen
- hoher Blutdruck
- niedriger Blutdruck und beim Aufstehen das Gefühl, ohnmächtig zu werden
- Kälte der Hände und Füße
- Akne

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Herzinfarkt
- Diabetes
- Nierenversagen

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktionen, einschließlich Blasenbildung (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)
- schwere allergische Reaktionen (Anaphylaxie)
- hohe Blutzuckerwerte

Nicht bekannt: kann aus den verfügbaren Daten nicht berechnet werden

- Nierensteine

Teilen Sie bitte auch Ihrem Arzt mit, wenn Sie unter Gelenksteifigkeit, starken Schmerzen (besonders an Hüfte, Knie und Schultern) leiden und Schwierigkeiten beim Bewegen haben. Dies könnten Anzeichen für eine Osteonekrose sein.

Bei hämophilen Patienten (Typ A und B) ist eine Zunahme von Blutungen unter der Behandlung mit Ritonavir oder mit einem anderen Proteasehemmer berichtet worden. Beim Auftreten dieser Nebenwirkung sollte sofort der Arzt benachrichtigt werden.

Über abweichende Leberfunktionstests, Hepatitis (Entzündung der Leber) und in seltenen Fällen auch Gelbsucht (Ikterus) wurde bei Patienten, die Ritonavir einnehmen, berichtet. Einige Patienten hatten andere Krankheiten oder nahmen weitere Arzneimittel ein. Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder Hepatitis kann sich die Lebererkrankung verschlechtern.

Es wurde über Schmerzen, Empfindlichkeit und Schwäche der Muskulatur berichtet, insbesondere bei Einnahme von Arzneimitteln zur Senkung des Cholesterinspiegels in Kombination mit einer antiretroviralen Behandlung mit Proteasehemmern und Nukleosidanaloga. In seltenen Fällen waren diese Störungen der Muskulatur schwerwiegend (Rhabdomyolyse, d. h. Zerfall von Skelettmuskelzellen).

Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt im Falle ungeklärter oder fortbestehender Muskelschmerzen, Schmerzempfindlichkeit, Schwäche oder Krämpfen.

Informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt, wenn Symptome auftreten, die auf eine allergische Reaktion wie Hautausschlag, Nesselsucht oder Atembeschwerden hinweisen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Paxlovid aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton oder dem Behältnis nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht kühlen oder einfrieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Paxlovid enthält

- Die Wirkstoffe sind: Nirmatrelvir and Ritonavir.
 - Jede pinkfarbene Filmtablette enthält 150 mg Nirmatrelvir
 - Jede weiße Filmtablette enthält 100 mg Ritonavir.
- Die sonstigen Bestandteile in Nirmatrelvir sind mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 „Paxlovid enthält Lactose“), Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid und Natriumstearyl fumarat (siehe Abschnitt 2 „Paxlovid enthält Natrium“). Der Filmüberzug enthält Hypromellose, Titandioxid, Macrogol und Eisen(III)-oxid.
- Die sonstigen Bestandteile in Ritonavir sind Copovidon, Sorbitanlaurat, hochdisperses Siliciumdioxid, Calciumhydrogenphosphat, Natriumstearyl fumarat. Der Filmüberzug enthält Hypromellose, Titandioxid, Macrogol, Hydropolose, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid und Polysorbat 80.

Wie Paxlovid aussieht und Inhalt der Packung

Paxlovid ist in 5 Tagesdosis-Blisterpackungen mit insgesamt 30 Tabletten in einem Umkarton erhältlich.

Jede Tagesdosis-Blisterpackung enthält 4 Nirmatrelvir-Tabletten (je 150 mg) und 2 Ritonavir-Tabletten (je 100 mg) und zeigt an, welche Tabletten morgens und abends eingenommen werden müssen.

Nirmatrelvir 150 mg sind als ovale, pinkfarbene Filmtabletten mit der Prägung „PFE“ auf der einen und „3CL“ auf der anderen Seite verfügbar.

Ritonavir 100 mg sind als kapselförmige, weiß bis cremefarbene Filmtabletten mit der Prägung „H“ auf der einen und „R9“ auf der anderen Seite verfügbar.

Pharmazeutischer Unternehmer

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

Hersteller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germany

Pfizer Italia S.r.L.
Localita Marino del Tronto
631000 Ascoli, Piceno

Italy

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel:+34914909900

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 (0)1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Dieses Arzneimittel wird unter „Besonderen Bedingungen“ in Verkehr gebracht. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Scannen Sie diesen Code mit einem Mobilgerät, um die Gebrauchsanweisung in anderen Sprachen zu erhalten.



URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 23.12.2021

GESCHZ 33.02-2021-64379

Bericht §3 Abs. 2 MedBVS Paxlovid

Initiativbericht

Anlage 1: Paxlovid for the treatment of COVID-19 Art. 5(3) Updated Joint AR

Anlage 2: Paxlovid - EMA_Article 5(3) Conditions of Use Document

Anlage 3: Deutschsprachiges Paxlovid Conditions of Use Document (Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise)

Anlage 4: Deutschsprachige Paxlovid Informationen für Patienten

Berichtersteller/in:

Hiermit übermitteln wir Ihnen den Bericht des BfArM zu Prüfung und Bewertung des Arzneimittels Paxlovid nach § 3 Abs. 2, Abs. 3 MedBVS. Dazu teilen wir folgendes mit:

Paxlovid (Nirmatrelvir [PF-07321332]) ist ein peptidomimetischer (Peptid-ähnlicher) Inhibitor der 3C-ähnlichen (3CL) Protease des Coronavirus, einschließlich der 3CL-Protease von SARS-CoV-2, einem Enzym, das Coronaviren zur Replikation benötigen. Nirmatrelvir hemmt die virale SARS-CoV-2 Replikation in einem Stadium, das als Proteolyse bezeichnet wird und vor der viralen RNA-Replikation stattfindet. Die Hemmung der 3CL-Protease macht das Protein unfähig, Polyproteinvorläufer zu verarbeiten, was zur Verhinderung der viralen Replikation führt. Die gleichzeitige Anwendung mit einer niedrigen Dosis Ritonavir trägt dazu bei, den Abbau von Nirmatrelvir zu verlangsamen, so dass es im Körper länger in höheren Konzentrationen verbleiben kann, was für die antivirale Wirksamkeit erforderlich ist.

Am 16.12.2021 wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 5 Abs. 3 Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine wissenschaftliche Bewertung der Daten zur Qualität, Nicht-Klinik (Prälinik) und Klinik von Paxlovid vorgenommen.

Frankreich in einem multi-nationalen Team mit dem BfArM für den Bereich Qualität und Portugal in einem multi-nationalen Team mit Schweden für den Bereich Klinik waren die Rapporteurs (Berichterstatter). Dieses Verfahren wurde mit einer Empfehlung zur Anwendung von Paxlovid in der folgenden Indikation abgeschlossen (Anlage 2):

„PAXLOVID wird angewendet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, dass sich eine schwere COVID-19 Erkrankung entwickelt“.

Das BfArM weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass sich Paxlovid derzeit im “Rolling Review“ des zentralisierten Zulassungsverfahrens befindet, innerhalb dessen eine umfassende Bewertung aller verfügbaren Daten zur Qualität, Nicht-Klinik (Präklinik) und Klinik erfolgt. Die finale Bewertung liegt noch nicht vor, daher basiert die folgende Empfehlung zu Paxlovid maßgeblich auf dem Ergebnis der Bewertung aus dem o.g. Artikel 5 Abs. 3-Verfahren (Anlage 1). Das Rolling Review Verfahren zu Paxlovid ist derzeit für Januar 2022 im CHMP zur Diskussion vorgesehen.

Als Anlagen beigefügt sind die noch nicht mit der Firma Pfizer abgestimmten deutschsprachigen Texte des „Conditions of Use Document“ als Information für Angehörige der medizinischen Fachkreise (Anlage 3) und die deutschsprachige Patienteninformation (Anlage 4) für die Therapie mit Paxlovid. Das BfArM bittet um Zustimmung seitens BMG, dass eine Abstimmung zwischen BfArM und Pfizer bezüglich der Produktinformationstexte vorgenommen werden kann. Des Weiteren bittet das BfArM um Zustimmung zur Veröffentlichung der Texte (Anlagen 3 und 4) auf der Internetseite des BfArM, sobald die Zustimmung der Fa. Pfizer zum Inhalt der Texte und deren Veröffentlichung vorliegt. Zur Publikation der abgestimmten Produktinformationstexte, bestehend aus den Informationen für Patienten (Anlage 4; www.bfarm.de/paxlovid-patienten) und den Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise (Anlage 3; www.bfarm.de/paxlovid-fachkreise), hat das BfArM eigene Kurz-URLs entworfen, die direkt auf die jeweilige Texte verlinkt sind. Wir regen an diese Kurz-URLs bei Verfügbarkeit von Paxlovid mittels Begleitscheiben Ärzten und Apothekern, den jeweiligen Fachkreisen sowie gegebenenfalls Großhändlern zur Verfügung zu stellen, um kurzfristig auf die Produktinformationstexte zu Paxlovid hinzuweisen.

Auf Basis der Bestätigung der Fa. Pfizer vom 21.12.2021, dass die bereits im Rahmen des Artikel-5 Abs. 3- bzw. des Rolling Review-/Zulassungsverfahrens bei der EMA vorgelegten Daten zu Paxlovid für die Bewertung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nach § 3 Abs. 2, Abs. 3 MedBVS herangezogen werden dürfen, hat das BfArM die ihm vom Hersteller übergebenen Unterlagen, die die nach § 22 AMG für eine Zulassung erforderlichen Angaben zu Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels enthalten, nach § 3 Abs. 2 MedBVS vorrangig geprüft und bewertet.

Das Ergebnis dieser Prüfung teilen wir Ihnen nachfolgend mit.

1. Ergebnis:

Nach dieser Prüfung ist nach § 3 Abs. 3 MedBVS festzustellen, dass die Qualität des Arzneimittels gewährleistet ist und seine Anwendung nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft grundsätzlich ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Behandlung einer COVID-19 Erkrankung erwarten lässt, sodass es unter Beachtung der unter Ziffer 3 dieses Berichts enthaltenen Empfehlungen abgeben kann.

2. Bewertung:

In Bezug auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels erfüllt das Arzneimittel nach der notwendigen Prüfung und auch in Anbetracht des noch relativ frühen Entwicklungsstandes die notwendigen Anforderungen.

Qualität

Die empfohlene Dosis für Paxlovid beträgt zweimal täglich 300 mg Nirmatrelvir (PF-07321332) mit 100 mg Ritonavir über 5 Tage.

Das Arzneimittel Paxlovid besteht aus 3 Filmtabletten:

- 2 Filmtabletten mit 150 mg des Wirkstoffs Nirmatrelvir
- 1 Filmtablette mit 100 mg des Wirkstoffs Ritonavir

Die drei Filmtabletten sind zusammen in einem Blister verpackt. Jede Filmtablette befindet sich jeweils in einer eigenen Vertiefung. Der Blisterstreifen enthält die Tagesdosis, d.h. 2 x 3 Filmtabletten (2 x 150 mg Nirmatrelvir + 1 x 100 mg Ritonavir). Die Einzeldosen (jeweils 3 Filmtabletten) sind optisch durch eine Trennlinie erkennbar. Fünf dieser Blister sind in einem Karton verpackt für die empfohlene fünftägige Anwendung.

Nirmatrelvir ist ein neu entwickelter Wirkstoff.

Ritonavir hingegen ist in der Europäischen Union bereits mehr als 20 Jahre zugelassen und im Verkehr. Das Referenzprodukt Norvir wurde mittels eines zentralen Zulassungsprozesses (EU/1/96/016/005) zugelassen.

Nirmatrelvir (PF-07321332) Filmtablette

Wirkstoff Nirmatrelvir (PF-07321332)

Der IUPAC Name für PF-07321332 (Nirmatrelvir) lautet (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyano-2-((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethyl)-3-((2S)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-carboxamid. PF-07321332 hat 6 chirale Zentren.

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften sind kurz beschrieben. Löslichkeitsdaten in wässriger Lösung bei verschiedenen pH-Werten und in organischen Lösungsmitteln wurden vorgelegt. Die polymorphe Form von PF-07321332 ist ausreichend qualifiziert.

Der Wirkstoff wird bei Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Ringaskiddy Active Pharmaceutical Ingredient Plant, Ringaskiddy, County Cork, Irland hergestellt. Eine gültige QP Deklaration, dass der Wirkstoffhersteller gemäß GMP operiert, wurde vorgelegt. Der Herstellungsprozess des Wirkstoffes inklusive verwendeter Reagenzien und Lösungsmittel, einigen In-Prozess-Kontrollen und Ausbeuten ist für dieses Verfahren ausreichend beschrieben.

Drei Ausgangsmaterialien wurden identifiziert. Die provisorischen Spezifikationen für die Ausgangsmaterialien, die verwendeten Methoden und Validierungsdaten sind ausreichend für dieses Verfahren.

Die Herstellungsentwicklung des Wirkstoffes ist dokumentiert. Der Herstellungsprozess für die für die Notfallzulassung verwendeten Produktionschargen ist im Hinblick auf die verwendeten Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte ähnlich zu den während der Entwicklung verwendeten Herstellungsprozessen. Es gibt nur kleine Unterschiede in der Auswahl der verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel. Zufriedenstellende Chargenanalysendaten von Wirkstoffchargen, die in toxikologischen und klinischen Chargen verwendet wurden, wurden vorgelegt. Jede Entwicklungsstufe und der momentan verwendete Herstellungsprozess F sind durch die Daten abgedeckt.

Die Struktur des Wirkstoffes ist ausreichend aufgeklärt durch spektroskopische Methoden wie UV, IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, MS und durch Röntgenstrukturanalyse.

Eine kurze Diskussion zu anorganischen und organischen Verunreinigungen (inklusive elementare, mutagene und chirale Verunreinigungen sowie Restlösungsmittel), deren Verschleppung und Kontrollstrategie wurde vorgelegt und ist akzeptabel im Rahmen dieses Verfahrens.

Eine kurze Risikobewertung bezüglich der möglichen Bildung von Nitrosaminen im Wirkstoff wurde vorgelegt. Alle identifizierten potenziellen Quellen von Nitrosamin-Verunreinigungen, die derzeit in den EMA-Leitlinien aufgeführt sind, wurden berücksichtigt, und es wurden keine Risiken festgestellt.

Die vorgelegte Wirkstoffspezifikation enthält alle relevanten Prüfparameter. Die Akzeptanzkriterien wurden unter Einbeziehung von relevanten EG Leitlinien begründet. Die analytischen Methoden wurden kurz beschrieben, und eine Zusammenfassung von Validierungsdaten wurde vorgelegt. Die Informationen sind ausreichend für dieses Verfahren.

Die vorgelegten Chargenanalysendaten von zwei Chargen, die gemäß dem jetzigen Herstellungsprozess produziert wurden, erfüllen die Akzeptanzkriterien der Wirkstoffspezifikation und belegen damit ausreichend die Qualität und Kontrolle des Wirkstoffes.

Der Wirkstoff wird in doppelten LDPE Beuteln verpackt, die dann in HDPE Behälter überführt werden. Die Qualität der Verpackungsmaterialien ist für dieses Verfahren ausreichend belegt.

Die vorgelegten Stabilitätsdaten von zwei Chargen unter Langzeitbedingungen bei 25°C/60 % RH und unter beschleunigenden Bedingungen bei 40°C/75 % RH über sechs Monate belegen, dass der Wirkstoff stabil ist. Gemäß der ICH Q1 E Leitlinie ist eine Haltbarkeit von sechs Monaten als belegt anzusehen. Allerdings, unter Berücksichtigung der Leitlinie EMA/CHMP/QWP/545525/2017 for Investigational medicinal products und ausgehend von der Dringlichkeit dieses Verfahrens kann eine höhere Flexibilität zugestanden werden. In diesem Kontext kann die vorgeschlagene Re-Test-Periode von 12 Monaten akzeptiert werden. Die Lagerungsbedingungen "Nicht über 25°C lagern", "Nicht kühlen oder einfrieren" werden akzeptiert.

Fertigprodukt Nirmatrelvir (PF07321332) Filmtablette

Die gesamte Produktion von PF-07321332 Filmtabletten findet in der EU statt. Der von Pfizer in Irland synthetisierte Wirkstoff wird bei Pfizer Deutschland (Freiburg) zu Tabletten verarbeitet, verpackt und auch dort für den europäischen Wirtschaftsraum freigegeben. Das PF-07321332 Produkt ist eine pinkfarbene und ovale Filmtablette, welche auf der einen Seite mit der Prägung „PFE“ und auf der anderen Seite der Tablette mit „3CL“ versehen ist. Jede Filmtablette enthält 150 mg des neuen Wirkstoffes PF-07321332. Die sonstigen Bestandteile sind Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid und Natriumstearyl fumarat. Alle vorgenannten sonstigen Bestandteile entsprechen den Anforderungen der entsprechenden Monographien des Europäischen Arzneibuches. Der Tablettenfilm enthält den Farbstoff Opadry® Pink (05B140011), dessen Bestandteile alle im Europäischen Arzneibuch monographiert sind. Ziel der pharmazeutischen Entwicklung war eine physikalisch-chemisch stabile orale Formulierung mit akzeptablen biopharmazeutischen Eigenschaften. Die in der klinischen Phase 2/3 Studie zuletzt verwendete und die kommerzielle Formulierung sind einander identisch. Der Herstellungsprozess umfasst Standardverfahren sowie Geräte für die Tablettenproduktion und besteht aus den folgenden Herstellungsschritten Mischen, Sieben, Schmieren, Trockengranulierung, Mahlen, Mischen, Schmieren, Tablettenverpressen und Verpacken. Die Hersteller sowie deren Tätigkeiten sind klar festgelegt. Für alle Hersteller liegen gültige GMP-Zertifikate vor.

Die vorgelegten Spezifikationen für die Freigabe sowie für die Haltbarkeit sind geeignet für die Kontrolle des Fertigprodukts. Die analytischen Methoden wurden beschrieben, und Validierungsdaten wurden vorgelegt. Chargenanalysendaten von einer großen Anzahl von Chargen wurden eingereicht. Diese belegen ausreichend die Qualität und Kontrolle des Fertigprodukts.

Verunreinigungen im Fertigprodukt wurden zufriedenstellend diskutiert. Eine Risikoabwägung bezüglich der Bildung von Nitrosaminen wurde durchgeführt und es wurde erklärt, dass kein Risiko bezüglich der Bildung von Nitrosaminen im Fertigprodukt besteht.

Die beantragte Haltbarkeit von 12 Monaten ist basierend auf den vorgelegten Stabilitätsdaten und unterstützenden Untersuchungen gerechtfertigt.

Ritonavir Filmtablette

Wirkstoff Ritonavir

Ritonavir

Thiazol-5-ylmethyl[[[(1S,2S,4S)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[[[(2S)-3-methyl-2-[[methyl[[2-(1-methylethyl)thiazol-4-yl]methyl]carbamoyl]amino]butanoyl]amino]-5-phenylpentyl]carbamat]

Ritonavir ist ein bekannter Wirkstoff, für den eine Monographie im Europäischen Arzneibuch existiert. Der Hersteller ist Hetero Drugs Limited in Indien. Ritonavir des Herstellers Hetero ist bereits in der EU zugelassen. Für den Nachweis der Qualität wird ein „Active Substance Master File“ verwendet.

Ritonavir kommt in verschiedenen polymorphen Formen vor (wird hier als polymorphe Form I produziert) und ist praktisch unlöslich in Wasser. Ritonavir weist vier Asymmetriezentren auf.

Die Struktur von Ritonavir ist ausreichend aufgeklärt durch IR, UV, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS und Röntgenstrukturanalyse.

Der Herstellungsprozess ist ausführlich beschrieben inklusive In-Prozesskontrollen. Er besteht aus 4 chemischen Reaktionsschritten, gefolgt von einem Reinigungs- und Trocknungsschritt. Der Prozess wird durch geeignete In-Prozesskontrollen kontrolliert. Die Eignung des Herstellungsprozesses wurde durch Prozessvalidierung nachgewiesen.

Detaillierte Information zu potentiellen Verunreinigungen liegen vor. Dieses beinhaltet die Verunreinigungen der Monographie Ritonavir des Europäischen Arzneibuchs, zusätzliche nicht in der Arzneibuchmonographie beschriebene Verunreinigungen, Lösungsmittel, genotoxische und metallische Verunreinigungen. Alle Verunreinigungen des Herstellungsprozesses von Ritonavir (Form-I) sind anhand von validierten Prüfmethoden identifiziert und quantifiziert.

Die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs und relevanter Europäischer Leitlinien (ICH Q3A, ICH Q3C, ICH Q3D und ICH M7) werden erfüllt.

Die Wirkstoffspezifikation entspricht den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs und relevanter Europäischer Leitlinien. Sie enthält die Qualitätsparameter und Akzeptanzkriterien der Ritonavir Monographie des Europäischen Arzneibuchs. Zusätzlich sind Spezifikationen für die polymorphe Form, spezifische optische Drehung und von der Europäischen Arzneibuchmonographie nicht beschriebenen Verunreinigungen in der Wirkstoffspezifikation enthalten.

Die analytischen Methoden sind ausreichend beschrieben. Die Prüfmethoden sind die des Europäischen Arzneibuchs und In-House Methoden. Die Eignung der In-House Methoden ist durch Validierungsuntersuchungen nachgewiesen. Die bei den Methoden verwendeten Referenzsubstanzen sind hinreichend charakterisiert.

Chargenanalysendaten von Ritonavir zeigen die Einhaltung der mit der Wirkstoffspezifikation festgelegten Qualität. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Chargen.

Der Wirkstoff Ritonavir ist in transparente Polyethylenbeutel verpackt, diese wiederum in schwarze Polyethylenbeutel. Die Polyethylenbeutel sind aus LDPE (Low Density Polyethylene) und LLDPE (Linear Low Density Polyethylene) hergestellt. Die Beutel werden in ein HDPE Fass gepackt. Die Verpackungsmaterialien entsprechen den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs und relevanter Europäischer Leitlinien.

Stabilitätsuntersuchungen, die der Europäischen Leitlinie ICH Q1A entsprechen, wurden durchgeführt. Die Chargen wurden bei 25°C/60 % RH (60 Monate), 30°C/65 % RH (12 Monate), 30°C/75 % RH (48 Monate) und 40°C/75 % RH (sechs Monate) in dem festgelegten Behälterverschlussystem gelagert. Die Lichtbeständigkeit von Ritonavir wurde anhand von Photostabilitätsuntersuchungen nachgewiesen. Die Ergebnisse dieser Stabilitätsuntersuchungen belegen die beantragte Re-Test Periode von 60 Monate ohne Lagerungshinweis.

Ritonavir Filmtabletten

Bei Ritonavir Filmtabletten handelt es sich um ein generisches Arzneimittel zum Originator Norvir, für das seit 1996 eine EU-Zulassung vorliegt. Die Fertigung der Filmtabletten erfolgt bei Hetero Labs Ltd. (Indien), bevor diese für die Co-Verblisterung mit PF-07321332 bei Pfizer Deutschland GmbH (Freiburg, Deutschland) sowie Pfizer S.r.L. (Ascoli Piceno, Italien) zur Verfügung stehen. Alle beteiligten Hersteller sind durch gültige GMP-Zertifikate ausgewiesen.

Die Entwicklung des generischen Produkts Ritonavir Filmtabletten bei Hetero Labs Ltd. ist ausreichend detailliert dargestellt. Das Fertigprodukt entspricht hinsichtlich seiner physico-chemischen Produkteigenschaften sowie biopharmazeutischen Spezifikationen denen des Originators Norvir und ist damit gleichwertig.

Das Herstellungsverfahren umfasst die Anfertigung einer Vormischung, Sieben, Heißschmelzen, Mahlen, Sieben, Feuchtgranulieren, bevor die Masse zu Tabletten verpresst und anschließend überzogen wird. Alle Herstellungsschritte incl. Kontrollparameter sind hinreichend beschrieben und anhand von Entwicklungsergebnissen begründet. Die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit des gesamten Herstellungsverfahrens wurde für Chargengrößen zwischen 120,000 und 1,200,000 Filmtabletten validiert. Die gleichbleibende Qualität des Produkts hinsichtlich seiner zuvor definierten Produkteigenschaften ist somit sichergestellt.

Alle sonstigen Bestandteile erfüllen die Qualitätskriterien der Monographien des Europäischen Arzneibuchs.

Die vorgelegten Spezifikationen für die Freigabe sowie für die Haltbarkeit sind geeignet für die Kontrolle des Fertigprodukts. Sie basieren bezüglich der Verunreinigungen auf den Spezifikationen von bereits zugelassenen Präparaten, die zur Qualifizierung von Verunreinigungen hinzugezogen werden können. Die analytischen Methoden wurden beschrieben, und Validierungsdaten wurden vorgelegt. Chargenanalysendaten von vier Chargen wurden vorgelegt. Diese belegen ausreichend die Qualität und Kontrolle des Fertigprodukts.

Verunreinigungen im Fertigprodukt wurde diskutiert. Eine Risikoabwägung bezüglich der Bildung von Nitrosaminen wurde durchgeführt und es wurde erklärt, dass kein Risiko bezüglich der Bildung von Nitrosaminen im Fertigprodukt besteht.

Auf Basis von Stabilitätsdaten dreier Produktionschargen ist eine Haltbarkeit von 12 Monaten für Ritonavir Filmtabletten als Bulkware belegt.

Relevante Aspekte für das kombinierte Arzneimittel Paxlovid

Das Arzneimittel Paxlovid besteht aus zwei Nirmatrelvir (PF-07321332) 150 mg Filmtabletten und einer Ritonavir 100 mg Filmtablette. Zur Erleichterung der täglichen Einnahme sind alle 3 Filmtabletten in einem Blister zusammen verpackt.

Die beantragte Haltbarkeit von 12 Monaten ist basierend auf den vorgelegten Stabilitätsdaten und unterstützenden Untersuchungen soweit gerechtfertigt.

Die Lagerungsbedingungen "Nicht über 25°C lagern", "Nicht kühlen oder einfrieren" werden akzeptiert.

In Bezug auf die Qualität des Arzneimittels erfüllt das Arzneimittel nach der notwendigen Prüfung und auch in Anbetracht des noch relativ frühen Entwicklungsstandes die notwendigen Anforderungen.

Eine Nachbesserung einiger Qualitätsdaten während des Zulassungsverfahrens wird erwartet.

Nicht-Klinik

Pharmakologie

Paxlovid (Nirmatrelvir [PF-07321332]) ist ein potenter und selektiver peptidomimetischer (Peptid-ähnlicher) Inhibitor der 3C-ähnlichen (3CL) Protease des Coronavirus, einschließlich der 3CL-Protease von SARS CoV-2. Dies ist ein Enzym, das Coronaviren zur Replikation benötigen. Nirmatrelvir hemmt die virale SARS-CoV-2 Replikation in einem Stadium, das als Proteolyse bezeichnet wird und vor der viralen RNA-Replikation stattfindet. Die Hemmung der 3CL-Protease macht das Protein unfähig, Polyproteinvorläufer zu verarbeiten, was zur Verhinderung der viralen Replikation führt. Die gleichzeitige Anwendung mit einer niedrigen Dosis Ritonavir trägt dazu bei, den Stoffwechsel bzw. den Abbau von Nirmatrelvir zu verlangsamen, so dass es im Körper länger in höheren Konzentrationen aktiv bleiben kann, um die Bekämpfung des Virus zu unterstützen.

Primäre Pharmakodynamik (PD)

Die antivirale Aktivität von Nirmatrelvir wurde in primären menschlichen Lungen-Alveolarepithel-Zelllinie (dNHBE-Zellen) getestet. Nirmatrelvir [PF-07321332] zeigte nach einer dreitägigen Exposition eine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2 mit einer 50 % wirksamen Konzentrationen (EC_{50}) von 61.8 nM und einer 90 % wirksamen Konzentration (EC_{90}) von 181 nM. Nirmatrelvir [PF-07321332] zeigte in Zellkulturen eine antivirale Aktivität mit EC_{50} -Werten im niedrigen nanomolaren Bereich ≤ 3 -fach im Vergleich zu USA-WA1/2020 gegen SARS-CoV-2-Isolate, der Varianten Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) und Lambda (C.37). Die Beta (B.1.351)-Variante war die am wenigsten empfindliche getestete Variante mit einer etwa 4-fach reduzierten antiviralen Aktivität von Nirmatrelvir im Vergleich zum USA-WA1/2020-Isolat. Zur antiviralen Aktivität gegen die Omikron-Variante liegen derzeit keine *in-vitro* Daten vor.

Derzeit liegen keine Informationen über antivirale Resistenzen gegen Nirmatrelvir bei SARS-CoV-2 vor. Studien zur Bewertung der Selektion von Resistenzen gegen Nirmatrelvir bei SARS-CoV-2 in Zellkulturen und klinischen Studien sind noch nicht abgeschlossen. Die Bewertung der *in vitro* Resistenzentwicklung ist daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Es liegt nur eine *In-vitro*-Resistenzselektionsstudie mit der murinen Hepatitis-Virus (MHV)-3CL-Protease vor. Sie zeigte eine 4,4- bis 5-fache Abnahme der Empfindlichkeit von PF 07321332 gegenüber mutierten Viren mit 5 Mutationen (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) in der MHV-3CL-Protease nach 10 Passagen in Zellkultur. Inwieweit dies für SARS-CoV-2 relevant ist, ist nicht bekannt. Bei einer höheren Konzentration von $50 \times EC_{50}$ wurde kein Virus produziert. Nirmatrelvir weist eine geringe Zytotoxizität (CC_{50}) bei Säugetierzelllinien auf.

Insgesamt war die zytotoxische Wirkung von Nirmatrelvir in den untersuchten Zellmodellen gering mit einem guten Selektivitätsindex gegen die 3CL-Proteasen der Coronaviren, inklusive der von SARS-CoV-2.

In vivo

Zur Bewertung der antiviralen Wirksamkeit von Nirmatrelvir gegen SARS-CoV-2 wurden zwei *In-vivo*-Modelle mit einem - an die Maus angepassten Virus -, SARS-CoV-2-MA10, durchgeführt. Nirmatrelvir zeigte eine antivirale Wirksamkeit in diesem Maus-Modell, wobei ungefähr 1x EC₉₀ bei zweimal täglich 300 mg/kg und 4-7x EC₉₀ bei einer zweimal täglichen Dosis von 1000 mg/kg Nirmatrelvir bei C_{min} erreicht wurde. Die Behandlung mit Nirmatrelvir in einer oralen BID-Dosis von 300 oder 1000 mg/kg schützte die Mäuse signifikant vor Gewichtsverlust und reduzierte die Virustiter in der Lunge um etwa 1,39 log bzw. 1,91 log im Vergleich zur Placebogruppe. Die histopathologische Analyse der Lungen der behandelten Mäuse zeigte, dass die meisten der infizierten Mäuse multifokale Lungenläsionen aufwiesen, die jedoch in den mit Nirmatrelvir behandelten Mäusen im Vergleich zu den unbehandelten Mäusen deutlich reduziert waren.

Es wurden keine Tierstudien durchgeführt, um die Reduktion der Viruslast in den oberen Atemwegen und die Auswirkungen der Nirmatrelvir-Behandlung auf die Virusübertragung zu bewerten. Ferner wurden keine Studien durchgeführt, um die Wirkung der Nirmatrelvir - Behandlung in infizierten Tiermodellen mit den unterschiedlichen Varianten (VOC) von SARS-CoV-2 zu analysieren.

Sekundäre Pharmakologie

Nirmatrelvir wurde *in vitro* auf potenzielle sekundäre pharmakodynamische Aktivität gegen eine Reihe von Enzymen, Rezeptoren und Ionenkanälen getestet. Es wurde keine signifikante Aktivität bis zu einer Konzentration von 100 µM Nirmatrelvir beobachtet (78x die vorhergesagte menschliche ungebundene Nirmatrelvir-C_{max} bei einer zweimal täglichen Dosis von 300/100 mg PF-07321332/Ritonavir; vorhergesagte C_{max} ungebunden 2,56 µM).

Zusätzlich wurde eine potentielle Hemmung von Nirmatrelvir auf 11 Phosphodiesterase (PDE)-Subtypen (PDEs 1 bis 11) getestet. Die IC₅₀-Werte wurden für alle getesteten PDE-Subtypen mit >200 µM bestimmt (das 78-fache der vorhergesagten humanen ungebundenen Nirmatrelvir-C_{max} bei einer zweimal täglichen Dosis von 300/100 mg PF-07321332/Ritonavir).

Sicherheitspharmakologie

Es wurden fünf Studien (hERG, Meerschweinchenherz-Langendorff-Perfusion, Rattenaorten-Organbad, ZNS- und Atmung in der Ratte, Telemetrie im Affen) zur Sicherheitspharmakologie in Übereinstimmung mit den Anforderungen der ICH-Richtlinie S7A durchgeführt.

In einem bezüglich kardialer Fragestellungen erweiterten Standardprogramm zur Sicherheitspharmakologie (in Übereinstimmung mit den Anforderungen der ICH-Richtlinie S7A) wurden keine schwerwiegenden, nicht monitorierbaren Befunde beobachtet.

Zusammenfassend wird festgestellt, dass das eingereichte nicht-klinische Pharmakologieprogramm für dieses Verfahren als ausreichend angesehen wird.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir wurde an Ratten, Hunden, Affen und Kaninchen bestimmt.

Absorption

PF-07321332 wurde schnell resorbiert und wies eine mäßige Clearance auf, mit einem mäßigen bis niedrigen V_{ss}, was zu t_{1/2}-Werten von fünf Stunden bei Ratten und <1 Stunde bei Affen führte.

In allen Studien und Spezies wurde eine relevante systemische Exposition ohne konsistente geschlechtsspezifische Unterschiede bei Ratten und Affen, nachgewiesen.

Verteilung

Nirmatrelvir wurde bei Ratten, Affen und Menschen mäßig an Plasmaproteine gebunden und unterschied sich nicht nennenswert zwischen diesen Spezies. Eine konzentrationsabhängige Proteinbindung wurde in Kaninchenplasma (2 bis 200 µM, 1 bis 80 %), nicht aber in Ratte, Affe und Mensch (0,3 bis 10 µM, 31-48 %) beobachtet. Nirmatrelvir verteilte sich bei der Ratte (0,83), dem Affen (0,68) und dem Menschen (0,60) bevorzugt im Plasma im Vergleich zu Blutzellen. Anzumerken ist allerdings, dass bis jetzt keine *In-vivo*-Verteilungsstudie (QWBA) durchgeführt wurde.

Metabolismus

Der Metabolismus von Nirmatrelvir wurde *in vitro* in Lebermikrosomen (Maus, Ratte, Hamster, Kaninchen, Affe und Mensch), Hepatozyten (Ratte, Affe und Mensch) und *in vivo* in Ratten und Affen untersucht. Insgesamt wurden sechs Metaboliten nachgewiesen, die aus Hydroxylierungs-, Dehydrierungs- und Hydrolysereaktionen stammen. Der wichtigste Metabolit war M4 (PF-07329268), ein oxidativer Metabolit, der durch Hydroxylierung an der 5-Position des Pyrrolidinonrings entsteht. Alle oxidativen Metaboliten wurden von CYP3A4/5 gebildet, wobei andere CYP-Enzyme nur eine untergeordnete Bedeutung hatten. Die unveränderte Ausgangssubstanz war die am häufigste vorkommende substanzbezogene Entität im Ratten- und Affenplasma sowie im Rattenurin und in der Galle.

Es wird angenommen, dass CYP3A4 den größten Beitrag ($f_m = 0,99$) zum *In-vitro*-Metabolismus von Nirmatrelvir leistet und CYP3A5 kein signifikanter Beitrag zum Metabolismus von Nirmatrelvir zuzuschreiben ist. Neben den oxidativen Biotransformationswegen wurde auch ein Metabolit M5 (PF-07320267), der durch hydrolytische Spaltung einer Amidbindung in Nirmatrelvir entsteht, als geringerer Metabolit im Blutkreislauf und in den Ausscheidungen von Tieren nachgewiesen. M7 (PF-07852082), das Acyl-Glucuronsäure-Konjugat von M5 (durch UGT2B4 und 2B7), wurde im menschlichen Urin in Spuren nachgewiesen. Vergleichbar zu den Ergebnissen im Tier, war unverändertes Nirmatrelvir die hauptsächlich zirkulierende, substanzbezogene Entität im Plasma gesunder Erwachsener, denen eine orale Einzeldosis von 300 mg Nirmatrelvir in Gegenwart von Ritonavir verabreicht wurde.

Ausscheidung

Der Prozentsatz der unverändert ausgeschiedenen Nirmatrelvir-Dosis lag bei Ratten bei 17 % im Urin, 9 % in der Galle und bis zu 11 % in den Fäkalien, bei Affen bei 7 % im Urin und 4 % in den Fäkalien.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Nirmatrelvir führt *in vitro* zu keiner Hemmung von CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 oder CYP1A2 bei klinisch relevanten Konzentrationen. *In-vitro*-Studienergebnisse zeigten allerdings, dass PF-07321332 ein Induktor von CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 und CYP2C9 sein könnte. Die klinische Relevanz ist unbekannt. Basierend auf *In-vitro*-Daten hat Nirmatrelvir ein geringes Potenzial zur Hemmung von BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 und OCT2. Nirmatrelvir besitzt jedoch generell das Potenzial, MDR1, MATE1, OCT1 und OATP1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen zu hemmen.

Zusammenfassend wird festgestellt, dass die vorgelegten nichtklinischen pharmakokinetischen Studien für dieses Verfahren ausreichend sind.

Toxikologie

Das nichtklinische Toxikologieprogramm für Nirmatrelvir wurde den Anforderungen ICH M3 (R2) entsprechend und unter Berücksichtigung der vorgeschlagenen Behandlungsdauer von 5 Tagen durchgeführt. Die für die GLP-konformen Zulassungsstudien verwendeten Spezies umfassten Ratten und Affen und werden aufgrund des ähnlichen PK-Profiles bei diesen Spezies im Vergleich zum Menschen als geeignet angesehen (in diesem Stadium liegen nur *In-vitro*-Vergleichsdaten vor).

In keiner der zulassungsrelevanten GLP-Studien zur Toxizität an Ratten und Cynomolgus-Affen wurden unerwünschte Wirkungen festgestellt. Die NOAELs waren die höchsten verabreichten Dosen.

Mikroskopische Befunde, die in der Leber, Schilddrüse und Hypophyse von Ratten beobachtet wurden, stehen im Einklang mit einer bekannten rattenspezifischen Reaktion auf die hepatische Enzyminduktion. Dieser Mechanismus wird in der Regel als wenig bis gar nicht relevant für den Menschen angesehen.

Studien zur Toxizität von Ritonavir mit wiederholter Gabe zeigten Targetorgantoxizitäten in der Leber, der Netzhaut, der Schilddrüse und den Nieren. Die Veränderungen in der Leber betrafen hepatozelluläre, biliäre und phagozytäre Elemente und wurden von einem Anstieg der Leberenzyme begleitet. Eine Hyperplasie des retinalen Pigmentepithels und eine Degeneration der Netzhaut wurden in allen mit Ritonavir durchgeführten Studien an Nagetieren beobachtet, jedoch nicht bei Hunden. Ultrastrukturelle Anzeichen deuten darauf hin, dass diese Netzhautveränderungen möglicherweise auf eine Phospholipidose zurückzuführen sind. Die klinischen Studien ergaben jedoch keine Hinweise auf arzneimittelinduzierte Augenveränderungen beim Menschen. Alle Schilddrüsenveränderungen waren nach Absetzen von Ritonavir reversibel.

Bei Ratten wurden Nierenveränderungen einschließlich tubulärer Degeneration, chronischer Entzündung und Proteinurien festgestellt, die vermutlich auf eine artspezifische Spontanerkrankung zurückzuführen sind.

Genotoxizität und Karzinogenität

Standard *in vitro* und *In vivo* Untersuchungen zur Genotoxizität verliefen negativ. Die Behandlungsdauer ist auf 5 Tage begrenzt, deshalb wurden Langzeittierstudien zur Karzinogenität im Einklang mit der Richtlinie ICH S1A nicht durchgeführt.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Das komplette Standardprogramm an Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurde mit oral verabreichtem Nirmatrelvir bei Ratten und Kaninchen in Dosierungen bis zu 1000 mg/kg/Tag durchgeführt. Endgültige Studienberichte liegen für die Studien zur embryofötalen Entwicklung an der Ratte und dem Kaninchen vor, vorläufige, ungeprüfte, für die Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung. Die Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung ist noch nicht abgeschlossen.

In der Studie zur männlichen und weiblichen Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung an Ratten wurden keine nachteiligen Auswirkungen von Nirmatrelvir auf die männlichen und weiblichen Tiere der F0 Generation und deren Reproduktionsleistung festgestellt. Ebenfalls wurden keine behandlungsbedingten nachteiligen Auswirkungen von Nirmatrelvir auf die frühe Embryonalentwicklung gesehen. Beim NOAEL von 1000 mg/kg/Tag für die Fo Generation und die Fertilität wurde, basierend auf den AUC-Expositionswerten, ein Sicherheitsabstand von 4,3-fach zur Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosierung ermittelt.

In der Studie zur embryofötalen Entwicklung an Ratten wurde gezeigt, dass Nirmatrelvir weder maternale und fetale Toxizität noch Teratogenität hervorruft. Der NOAEL für die maternale- und embryofötale Toxizität lag bei 1000 mg/kg/Tag, was, basierend auf den AUC-Expositionswerten, einem Sicherheitsabstand von 7,8-fach zur Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosierung entspricht.

In der Studie zur embryofötalen Entwicklung an Kaninchen wurden während des Behandlungszeitraums bei der hohen Dosis von 1000 mg/kg/Tag eine geringe, jedoch nicht schädliche, Zunahme der mütterlichen Körpergewichte und Nahrungsaufnahme festgestellt. In dieser Dosierung wurde auch ein Nirmatrelvir-bedingtes signifikant erniedrigtes Gewicht der Föten im Vergleich zur Kontrolle beobachtet. Bei der Untersuchung der Föten zeigte sich eine, im Vergleich zur Studien- und historischen Kontrolle der Studieneinrichtung, erhöhte Inzidenz an Skelettmalformationen (verschmolzene Sternebrae) und viszeralen/skelettalen Variationen (kleine Gallenblase, falsch ausgerichtete Sternebrae, verbogener Zungenbeinbogen). Allerdings argumentiert der Antragsteller, dass aufgrund der eingeschränkten historischen Kontrolldatenbank der Studieneinrichtung, die oben genannten Befunde nicht als behandlungsbedingt angesehen wurden, wenn man ihre Häufigkeit mit größeren historischen Kontrolldatenbanken vergleichbarer Prüfeinrichtungen vergleicht. Derzeit ist nicht bekannt, inwieweit zwischen den maternalen Effekten, dem erniedrigten Fötengewichten und dem Auftreten von Malformationen und Variationen bei den Föten ein Zusammenhang besteht. Eine Diskussion vom Antragsteller hierzu wird im Zulassungsverfahren erbeten. Der NOAEL für die embryofötalen Effekte beim Kaninchen lag bei 300 mg/kg/Tag, was, basierend auf den AUC-Expositionswerten, einem Sicherheitsabstand von 2,8-fach zur Humanexposition bei der empfohlenen klinischen Dosierung entspricht.

Was Ritonavir betrifft, so wurde bei Ratten und Kaninchen Entwicklungstoxizität, vor allem bei maternal toxischen Dosen, festgestellt, während bei Ratten keine Auswirkungen auf die Fertilität zu beobachten war (s. englischsprachige genehmigte SPC für NORVIR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/norvir-epar-product-information_en.pdf).

Auf Grundlage der bisher vorliegenden nicht-klinischen und klinischen Daten zu Nirmatrelvir und Ritonavir (keine Erfahrungen während der Schwangerschaft, Reproduktionstoxizität in Tierstudien) wird für die Anwendung von Paxlovid während der Schwangerschaft entsprechend der "Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling" (EMA/CHMP/203927/2005) die folgende Empfehlung als angemessen erachtet: „Die Anwendung von Paxlovid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.“. Die vom Antragsteller vorgeschlagenen Empfehlungen zur Anwendung während der Stillzeit und zum möglichen Einfluss auf die Fertilität sind akzeptabel.

Kombinationsstudien zur Toxizität

Es wurden keine Kombinationsstudien mit der Verabreichung von Nirmatrelvir mit Ritonavir durchgeführt oder geplant. Ritonavir ist ein bereits auf dem Markt befindliches Arzneimittel, welches als PK-Booster mit einem gut charakterisierten nichtklinischen und klinischen Sicherheitsprofil, eingesetzt wird. Es werden keine sich überschneidenden oder additiven Toxizitäten zwischen Nirmatrelvir und Ritonavir erwartet, da nach der Verabreichung von PF-07321332 an Ratten und Affen über einen Zeitraum von bis zu einem Monat keine Targetorgane für toxische Wirkungen identifiziert wurden.

Die vorgelegten nichtklinischen Toxikologie-Studien werden insgesamt als ausreichend für dieses Verfahren bewertet.

Klinik

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik (PK) von Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir) wurde in 7 klinischen Phase-1-Studien in Gesunden untersucht, von denen 4 Studien bereits abgeschlossen sind. In diesen Studien wurden verschiedene Dosierungen und Formulierungen von Nirmatrelvir nach Einmal- und Mehrfachgabe angewendet.

- Studie 1001 („First-in-Human“-Studie)
- Studie 1010 (Studie in Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion; noch nicht abgeschlossen)
- Studie 1011 (Studie in Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion)
- Studie 1012 (Studie zur Arzneimittelwechselwirkung mit Dabigatran; noch nicht abgeschlossen)
- Studie 1013 (Studie zur Arzneimittelwechselwirkung mit Midazolam; noch nicht abgeschlossen)
- Studie 1014 (Studie zur Arzneimittelwechselwirkung mit Carbamazepin)
- Studie 1015 (Studie zur Arzneimittelwechselwirkung mit Itraconazol)

Nirmatrelvir wird zusammen mit Ritonavir eingenommen. Ritonavir dient dabei als pharmakokinetischer Verstärker um höhere Plasmaspiegel von Nirmatrelvir zu erreichen.

Absorption

Die Absorption von Nirmatrelvir wurde nach Einmal- oder Mehrfachgabe von verschiedenen Dosierungen mit und ohne Ritonavir in der Phase-1-Studie 1001 untersucht. Nach Einnahme der beantragten Dosis von 300 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir in Gesunden betrug $C_{\max}$ 2210 ng/ml und $AUC_{\inf}$ 23010 ng*h/ml (Studie 1014).

Die Halbwertszeit von Nirmatrelvir bei gleichzeitiger Einnahme mit 100 mg Ritonavir lag bei ca. 7 Stunden und unterstützt eine 2x tägliche Einnahme von Paxlovid. $C_{\max}$ wurde im Mittel nach ca. 4 h erreicht ($T_{\max}$). Die Steady-State-Konzentrationen wurden nach 2 Tagen erreicht.

Einfluss von Nahrung auf die Absorption

Der Einfluss von Nahrung auf die Absorption von Nirmatrelvir wurde in zwei Studien untersucht – mit 250 mg Nirmatrelvir allein (Studie 1001 Teil 3) und in Kombination mit 100 mg Ritonavir (Studie 1001 Teil 1). Nach Einnahme zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit und 100 mg Ritonavir war die AUC von Nirmatrelvir ähnlich und $C_{\max}$ um 15,3 % erhöht verglichen mit der Einnahme von Nirmatrelvir zusammen mit 100 mg Ritonavir im nüchternen Zustand. Daraus wurde geschlossen, dass Paxlovid unabhängig von Nahrung eingenommen werden kann.

Verteilung

Die Plasmabindung von Nirmatrelvir beträgt 69 %. Die Plasmabindung von Ritonavir beträgt 98 bis 99 %.

Eliminierung

Die Studie 1001 (Teil 4) hat gezeigt, dass Nirmatrelvir hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, wenn der Wirkstoff zusammen mit Ritonavir eingenommen wurde. Insgesamt wurden 49,6 % der Dosis von Nirmatrelvir im Urin und 35,3 % in den Fäzes wiedergefunden.

Untersuchungen am Menschen mit radioaktiv markiertem Ritonavir zeigten, dass die Ausscheidung von Ritonavir in erster Linie über das hepatobiliäre System erfolgt. Ca. 86 % der radioaktiv markierten Substanz wurden im Stuhl wiedergefunden, vermutlich handelt es sich bei einem Teil davon um nicht absorbierte Substanz. Die Ausscheidung von Ritonavir über die Niere ist von untergeordneter Bedeutung.

Biotransformation

In vitro Studien haben gezeigt, dass Nirmatrelvir hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert wird. Wenn Nirmatrelvir zusammen mit Ritonavir, einem starken CYP3A4-Inhibitor, eingenommen wird, wird Nirmatrelvir hauptsächlich unverändert ausgeschieden (55 % im Urin und 27,5 % in den Fäzes; Studie 1001). Geringe Mengen an oxidativen Metaboliten (M5, M8) wurden im Urin und in den Fäzes gefunden.

Ritonavir wird in erste Linie durch CYP3A4 und in geringerem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In der Phase-1-Studie 1011 wurde der Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die PK von Nirmatrelvir untersucht. Es erhielten jeweils 8 Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung sowie 10 gesunde Studienteilnehmer eine Einmaldosis von 100 mg Nirmatrelvir zusammen mit Ritonavir. Ritonavir wurde dabei vor und während der Einnahme von PF-07321332 angewendet um die maximale Plasmakonzentration von Nirmatrelvir zu erreichen.

Die PK-Parameter AUC und $C_{\max}$ von Nirmatrelvir erhöhten sich mit abnehmender Nierenfunktion. Im Vergleich zu Gesunden war die AUC in Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung im Mittel um etwa 24 %, bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung um 87 % und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um 204 % erhöht. $C_{\max}$ war im Vergleich zu Gesunden im Mittel um 29 bis 48 % erhöht (abhängig vom Grad der Nierenfunktionsstörung).

Basierend auf diesen Ergebnissen und den zurzeit vorliegenden Daten, wird für die Anwendung von Paxlovid in Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die folgende Empfehlung gegeben:

- Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung sollte die Paxlovid-Dosis auf 150 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir alle 12 Stunden über fünf Tage reduziert werden, um eine erhöhte Toxizität aufgrund einer Überexposition zu vermeiden.
- Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Paxlovid kontraindiziert.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (vorläufige Auswertung)

In der Phase-1-Studie 1010 wurde der Einfluss einer eingeschränkten Leberfunktion auf die PK von Nirmatrelvir untersucht. Es erhielten jeweils acht Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sowie 8 gesunden Studienteilnehmer 100 mg Nirmatrelvir zusammen mit Ritonavir. Basierend auf den vorläufigen Daten dieser Studie waren AUC und $C_{\max}$ von Nirmatrelvir vergleichbar zwischen Gesunden und Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung. Eine Dosisanpassung von Nirmatrelvir bei Patienten mit milder und mäßiger Leberfunktionsstörung erscheint daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht notwendig.

Die Anwendung von Ritonavir ist in Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert, so dass Paxlovid in Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden darf.

Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen

- Anfälligkeit von Paxlovid für Interaktionen

- CYP3A4-Induktoren

In der Studie 1014 wurde die Wirkung von Carbamazepin, einem starken CYP3A4-Induktor, auf die PK von Nirmatrelvir/Ritonavir in 12 gesunden Studienteilnehmern untersucht. Bei gleichzeitiger Einnahme von Paxlovid mit Carbamazepin waren die PK-Parameter AUC_{inf} und C_{max} von Nirmatrelvir um 55 % bzw. 43 % niedriger als bei der Einnahme von Paxlovid ohne Carbamazepin. Die Halbwertszeit von Nirmatrelvir betrug 3,8 h im Vergleich zu 6,05 h ohne Carbamazepin. AUC_{inf} und C_{max} von Ritonavir waren bei gleichzeitiger Einnahme mit Carbamazepin sogar um 83 % bzw. 74 % erniedrigt.

Basierend auf diesen Ergebnissen ist die Einnahme von Paxlovid zusammen mit starken CYP3A4-Induktoren kontraindiziert, da die für die Wirksamkeit erforderlichen Plasmaspiegel von Nirmatrelvir nicht erreicht werden.

- CYP3A4-Inhibitoren

In der Studie 1015 wurde die Wirkung von Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, auf die PK von Nirmatrelvir in elf gesunden Studienteilnehmern untersucht. Die PK-Parameter AUC_{tau} und C_{max} von Nirmatrelvir waren bei gleichzeitiger Einnahme mit Itraconazol im Mittel um 39% bzw. 19 % erhöht; AUC_{tau} und C_{max} von Ritonavir waren bei gleichzeitiger Einnahme mit Itraconazol um 21 % bzw. 15 % erhöht. Eine gleichzeitige Einnahme von Paxlovid zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren sollte nur unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

- Ritonavir als Auslöser für Arzneimittelwechselwirkungen

Ritonavir ist ein starker Inhibitor von CYP3A4- und dem Transporter P-gp. Zwei Wechselwirkungsstudien mit Midazolam (CYP3A4-Substrat) und Dabigatran (P-gp-Substrat) sind noch nicht abgeschlossen. In der Wirkstärke 100 mg ist Ritonavir ein häufig angewendeter und etablierter pharmakokinetische Verstärker in der HIV-Therapie. Die dadurch bekannten Arzneimittelinteraktionen und Kontraindikationen von Ritonavir gelten auch für Paxlovid.

Populationspharmakokinetik

Das vorläufige Populationspharmakokinetik (popPK)-Modell und die modellbasierten Simulationen werden nicht als valide/zuverlässig angesehen. Die Schwächen des Modells liegen in einer falschen Spezifizierung des Restfehlermodells, dem Ausschluss von Restfehlern aus der Simulation und der großen Diskrepanz (mehr als das Zweifache) bei der Schätzung der terminalen Halbwertszeit zwischen dem Populationsansatz (15 Stunden)

und den nicht-kompartimentelle Datenanalyse (NCA)-Berechnungen (7 Stunden). Zudem ist die Validität der PK-Vorhersagen eingeschränkt, weil sie mit der Tablettenformulierung projiziert wurden, während das Modell unter Verwendung der Suspensionsformulierung entwickelt wurde, insbesondere, weil die Tabletten zu einer Maximalkonzentration führen, die im Durchschnitt 44 % niedriger ist als die der Suspensionsformulierung.

Der analysierte Datensatz besteht aus sehr wenigen Daten gesunder Probanden (n=20). Es wird davon ausgegangen, dass das Modell durch die Einbeziehung umfassenderer Daten, insbesondere auch von Patienten in zulassungsrelevanten Phase-2/3-Studien, besser informiert werden kann. Deshalb ist eine Aktualisierung des Modells durch Einbeziehung weiterer Daten notwendig.

Der Einfluss von Kovariaten (Alter, Körpergewicht, BMI, ethnische Zugehörigkeit, Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Darreichungsform, Krankheit) sollte im Rahmen der Aktualisierung des Modells näher untersucht werden. Es sollten klare Dosierungsempfehlungen für bestimmte Subgruppen gegeben werden (z.B. für ältere, übergewichtige und untergewichtige Patienten), oder eine Warnung vor der Anwendung für diese Subgruppen, falls Daten dazu nicht in das Modell eingeflossen sind. Diese aktualisierte popPK-Analyse soll im Rahmen des Zulassungsverfahrens zur Verfügung stehen.

Aufgrund der oben genannten Limitationen des vorläufigen popPK-Modells wurden auch die darauf basierenden vorgelegten Simulationen für die Dosierung in 12- bis 17-Jährigen zum jetzigen Zeitpunkt als nicht ausreichend erachtet. Des Weiteren liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit von Paxlovid bei Jugendlichen vor. Aufgrund dessen kann eine Anwendung bei Jugendlichen von Seiten des BfArM nicht empfohlen werden.

Verlässliche Aussagen zur Sicherheit einer verspäteten Einnahme ausgelassener Dosen und den damit verbundenen Plasmaspiegelerhöhungen können zu diesem Zeitpunkt nicht getroffen werden, sodass ein Sicherheitsrisiko gegenwärtig nicht ausgeschlossen werden kann. Die verfrühte Einnahme der nächsten Dosis könnte zu einer möglicherweise sicherheits-relevanten Steigerung der Plasmaspiegel führen. Im Artikel 5 (3) Verfahren der EMA wurde auf weitere Kennzeichnung von Informationen bezüglich der Einnahme einer ausgelassenen oder erbrochenen Dosis bzw. einer doppelten Dosis verzichtet. Ohne diesbezügliche Hinweise in den Produktinformationstexten besteht jedoch das Risiko, dass ein Patient bei einer ausgelassenen Dosis eine doppelte Dosis nimmt und dadurch Plasmaspiegel erreicht, für die keine Daten zur Toxizität vorliegen und möglicherweise schwere Nebenwirkungen erleidet. Andersherum könnte ein Patient ohne Informationen aus Sorge vor Nebenwirkungen wenige Stunden nach der geplanten Einnahme auf die Einnahme einer weiteren Dosis verzichten. Auch wenn hierfür keine aussagekräftigen Daten vorliegen, erscheinen für diese Fälle Hinweise an den Patienten auf Basis einer Risikoabschätzung angebracht.

Hierfür wird der Zeitpunkt acht Stunden nach Einnahme als maßgeblicher Zeitpunkt für die Entscheidung gewählt, die Dosis nachzuholen oder auszulassen, da basierend auf Simulationen für diesen Zeitpunkt am ehesten zu erwarten ist, dass die meisten Patienten in diesem Szenario Steady-State C_{trough} Konzentrationen oberhalb der EC90 aufrechterhalten. Die Limitationen des popPK Models bleiben jedoch bestehen. Das Zeitfenster von acht Stunden war jedoch auch Teil des Studienprotokolls der klinischen Phase 2/3 Studie C4671005. Um ein zu starkes Absinken der Plasmaspiegel mit einem einhergehenden Verlust der Wirksamkeit zu vermeiden und dabei die mit einer Plasmaspiegelerhöhung verbundenen Risiken zu minimieren, wird daher analog zur Durchführung der Studie C4671005 empfohlen, den Patienten anzuraten die Einnahme einer ausgelassenen Dosis so bald wie möglich nachzuholen, wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als acht Stunden zurückliegt, und dann die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 8 Stunden oder länger zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge einzunehmen.

Zusätzlich sind Handlungsempfehlungen für Patienten, die nach der Einnahme von Paxlovid erbrechen, angebracht, da Erbrechen zu den möglichen COVID-19 Symptomen und den möglichen Nebenwirkungen von Paxlovid gehört. Es liegen jedoch keine Daten zur Pharmakokinetik bei Erbrechen vor. Eine Handlungsempfehlung wird daher basierend auf der durchschnittlichen Zeit bis zur Magenentleerung gemacht. Wenn nach einer Einnahme auf nüchternen Magen innerhalb von 30 Minuten erbrochen wird, sollte die gesamte Dosis noch einmal eingenommen werden. Wenn das Erbrechen später als 30 Minuten nach der nüchternen Einnahme geschieht, sollte, um möglicherweise sicherheitsrelevante Steigerungen der Plasmaspiegel zu vermeiden, keine weitere Dosis eingenommen werden.

Da sich die durchschnittliche Zeit der Magenpassage bei Einnahme mit einer Mahlzeit erhöht, jedoch abhängig von der Zusammensetzung und Größe der Mahlzeit genaue Abschätzungen schwierig zu treffen sind und keine Daten zur Pharmakokinetik von Paxlovid in diesem Zusammenhang vorliegen, wird empfohlen, auch bei einer Einnahme mit einer Mahlzeit und Erbrechen innerhalb von 30 Minuten die Dosis zu wiederholen. Bei Erbrechen nach Einnahme mit einer Mahlzeit später als 30 Minuten, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Es ist zu bedenken, dass bei der Einnahme einer zusätzlichen Dosis nach Erbrechen eine Dosis am Ende des Behandlungszeitraums fehlt. Jedoch könnte durch Einnahme einer zusätzlichen Dosis nach Erbrechen das Risiko sub-therapeutischer Plasmaspiegel minimiert werden, was insbesondere während der frühen Behandlungsphase von Bedeutung für die klinische Wirksamkeit sein könnte.

Wirksamkeit

Die Bewertung der Wirksamkeit basiert vor allem auf den Ergebnissen einer Zwischenauswertung der klinischen EPIC-HR Studie. Die EPIC-HR Studie war eine randomisierte, doppelt-verblindete, Plazebo-kontrollierte Phase 2/3 Studie.

In dieser Studie wurden nicht hospitalisierte Erwachsene ohne zusätzlichem Sauerstoffbedarf und mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Erkrankungsverlauf untersucht. Einschlusskriterium war eine diagnostizierte COVID-19-Erkrankung ohne zusätzlichem Sauerstoffbedarf mit Symptombeginn innerhalb von 5 Tagen vor Randomisierung. Die Teilnehmer durften nicht geimpft sein oder eine frühere durch einen molekularen Test bestätigte SARS-CoV-2-Infektion gehabt haben. Sie mussten ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19 Krankheitsverlauf haben. Das erhöhte Risiko war definiert über: Alter über 60 Jahre, Übergewicht ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$), aktiver Raucher, Diabetes mellitus, aktive Krebserkrankung, schwere Herzerkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Bluthochdruck, Immunsuppressive Erkrankungen und Therapien, bzw. weitere Vorerkrankungen oder Zustände mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf. Die Patienten wurde 1:1 randomisiert und erhielten entweder 300 mg/150 mg Paxlovid/Ritonavir oder Plazebo zweimal täglich über einen Behandlungszeitraum von 5 Tagen.

Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus

- COVID-19 bedingter Krankenhauseinweisung (≥ 24 Stunden Akutbehandlung in einem Krankenhaus oder einer ähnlichen Akuteinrichtung, einschließlich Notaufnahmen oder Einrichtungen, die zur Deckung des Bedarfs an stationären Behandlungsmöglichkeiten während der COVID-19-Pandemie eingerichtet wurden und spezialisierte medizinische Akutversorgung in einer Einrichtung für betreutes Wohnen oder einem Pflegeheim. Ausgenommen waren Krankenhausaufenthalte zum Zwecke der öffentlichen Gesundheit und/oder der Durchführung klinischer Studien.)
- oder Tod

jeweils erfasst bis Studientag 29 (nach Randomisierung). Das für den primären Endpunkt verwendete mITT-Analyseset inkludierte alle Teilnehmer, die ≤ 3 Tage nach Auftreten der COVID-19-Symptome behandelt wurden und keine monoklonalen Antikörper erhielten.

Zwei relevante sekundäre Endpunkte wurden definiert. Der wichtigste sekundäre Endpunkt, aufgrund des Behandlungsbeginn innerhalb von fünf Tagen, war der oben definierte primäre kombinierte Endpunkt, jedoch analysiert für alle Patienten, die innerhalb von fünf Tagen nach Auftreten der COVID-19 Symptome behandelt wurden und keine monoklonalen

Antikörper erhielten. Um die Wirkung der Behandlung auf die Viruslast zu untersuchen, wurde die Viruslast aus nasopharyngealen Abstrichen über die Zeit analysiert.

Die eingeschlossene Studienpopulation wies einen gleichen Anteil an weiblichen und männlichen Patienten auf und das Durchschnittsalter lag bei 45 Jahren. Nur 19 % der Teilnehmer waren über 60 Jahre. Die meisten Patienten (99,9 %) wiesen mindestens einen Risikofaktor für eine schwere COVID-19 Erkrankung auf, wobei Fettleibigkeit (BMI > 30) mit 37 % der häufigste war. Etwa 36 % waren Raucher, 32 % hatten bei Therapiebeginn Bluthochdruck und 13 % Diabetes. Bei 63 % traten die Symptome innerhalb von ≤ 3 Tagen auf. Etwa 8,2 % der Studienteilnehmer erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Behandlung mit therapeutischen monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19. Insgesamt waren zu Studienbeginn 56 % der Studienteilnehmer seropositiv. Insgesamt betrug die Ausgangsviruslast bei 62 % $\geq 4,0$ Log₁₀ Kopien/mL. Die meisten Patienten mit verfügbaren Sequenzierungsdaten (n=490) waren mit der Delta-Variante infiziert (98,0 %).

Die Ergebnisse der Zwischenauswertung beruhen auf 1.361 der randomisierten Patienten, davon 678 in der Paxlovid Gruppe und 683 in der Placebo Gruppe. Teilnehmer, die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine Behandlung mit einem therapeutischen monoklonalen Antikörper gegen COVID-19 erhielten oder voraussichtlich erhalten würden, wurden von der primären (mITT) und der sekundären Analyse (mITT-1) ausgeschlossen (8,2 %).

Die Ergebnisse der Zwischenauswertung der Phase 3 EPIC-HR Studie belegen, dass Paxlovid bei Einnahme innerhalb von drei Tagen nach Symptombeginn ohne zusätzliche Gabe von monoklonalen Antikörper das absolute Risiko für Krankenhauseinweisung oder Tod um 6,3 Prozent (95 % KI: -9,04 % bis -3,59 %) senkte: 0,8 Prozent der Patienten (3/389), die Paxlovid/Ritonavir erhielten, wurden bis Tag 29 nach Einschluss in die Studie hospitalisiert, verglichen mit 7,0 Prozent der mit Placebo behandelten Patienten (27/385); $p = < 0,0001$. Im Durchschnitt verhinderte die Behandlung von Paxlovid bei Einnahme innerhalb von drei Tagen nach Symptombeginn in jedem sechzehnten Patienten einen Krankenhausaufenthalt. Bis Tag 29 wurden bei Patienten, die Paxlovid erhielten, keine Todesfälle gemeldet, im Vergleich zu sieben Todesfällen bei Patienten, die Placebo erhielten. Alle berichteten Todesfälle ereigneten sich bei zuvor hospitalisierten Patienten.

Die Ergebnisse stimmen mit der durchgeführten Analyse in Patienten, die innerhalb von fünf Tagen nach Auftreten der COVID-19 Symptome behandelt wurden und keine monoklonalen Antikörper erhielten, überein, wobei die Effektgröße in dieser Population leicht reduziert ist (-5,77 % [95 % KI: -7,92 % bis -3,61 %; $p < 0,0001$]). Insgesamt wurden 1 % der mit Paxlovid behandelten Patienten (6/607) hospitalisiert, verglichen mit 6,7 % in der mit Placebo behandelten Patienten (41/612). Im Durchschnitt verhinderte die Behandlung von Paxlovid bei Einnahme innerhalb von fünf Tagen nach Symptombeginn in jedem achtzehnten Patienten einen Krankenhausaufenthalt.

Bis Tag 29 wurden bei Patienten, die Paxlovid erhielten, keine Todesfälle gemeldet, im Vergleich zu 10 Todesfällen bei Patienten, die Placebo erhielten. Diese Analyse wird als relevanter für die Patientenpopulation in der klinischen Praxis angesehen, da ein Beginn der Behandlung innerhalb von fünf Tagen nach Auftreten der Symptome als realistischer anzusehen ist.

Die Analyse für alle Teilnehmer, bei denen die Symptome >3 Tage nach Behandlungsbeginn auftraten und eine monoklonale Antikörper Therapie für COVID-19 erhielten stimmten mit den anderen Analysen überein, auch wenn der Effekt etwas geringer ausfiel (-4,79 % [95 % CI: -8,31 % bis -1,28 %; $p=0,0076$]).

Die Kaplan-Meier-Kurve (Ereigniszeitanalyse) zeigte eine Trennung zwischen den Gruppen bei den Ereignissen des primären Endpunkts ab Tag 1. Der positive Effekt einer verminderten Hospitalisierungsrate durch eine 5-tägige Therapie mit Paxlovid konnte konsistent für alle untersuchten Risikofaktoren gezeigt werden mit Ausnahme der Zigarettenraucher.

In der seronegativen Patientenpopulation (basierend auf SARS-CoV-2-Nukleokasid Antikörpern und IgG Antikörpern gegen das SARS-CoV-2 Spike Protein) ergab die Analyse des primären Endpunkts bei Patienten, die innerhalb von fünf Tagen behandelt wurden, Raten von 2 % für Paxlovid und 13,2 % für Placebo und einen Unterschied zu Placebo von -11,5 % (95 % KI -15,8, -7,0, $p < 0,0001$). Im Gegensatz dazu lag die Risikoreduktion in der Untergruppe, der Patienten, die zu Studienbeginn seropositiv für SARS-CoV-2-Antikörper waren (56 %), nur bei -1,2 % (95 % KI: -2,7 % bis -0,2 %; $p=0,0947$). Es ist jedoch anzumerken, dass die Zahl der Ereignisse in der Placebogruppe gering war (3 Krankenhausaufenthalte und 0 Todesfälle) und somit keine robuste Aussage möglich ist. Somit ist unklar, ob die Studienergebnisse auf seropositive Patienten (Geimpfte oder Genese) übertragen werden können.

Zwar führte die Behandlung mit Paxlovid zu einer stärkeren Verringerung der SARS-CoV-2-RNA gegenüber dem Ausgangswert verglichen zu der Behandlung mit Placebo. Es erscheint jedoch zum jetzigen Zeitpunkt verfrüht die Analyse dieses Parameters für die Bewertung in Betracht zu ziehen, da die Viruslast nicht für alle Patienten verfügbar ist, Bedenken hinsichtlich der Methoden zum Umgang mit fehlenden Daten bestehen und logistische Probleme bei der Durchführung der Messung auftraten.

Sequenzierungsdaten bzgl. der Virusvarianten waren für 490 (36 %) der Studienteilnehmer verfügbar. Die häufigste Virusvariante bei Studienbeginn war die Delta Variante (98,0 %), welche als Subvariante Delta (21J) (72,1 %), Delta (21A) (12,5 %) und Delta (21I) (13,3 %) auftrat. Auch wenn die Sequenzierungsdaten begrenzt sind, deuten diese zusammen mit den nichtklinischen Daten darauf hin, dass Paxlovid *in vitro* eine ähnliche Aktivität gegen die in der EU derzeit vorherrschende Delta-Variante aufweist wie gegen das "Wildtyp"-Virus.

Die Interim-Ergebnisse der EPIC-HR Studie deuten weiterhin darauf hin, dass ein Nutzen von Paxlovid sichtbar wird, wenn die Behandlung innerhalb von fünf Tagen nach Auftreten der Symptome begonnen wird, wobei der Nutzen etwas größer ist, wenn die Behandlung innerhalb von drei Tagen begonnen wird. Daten zur Behandlung mit Paxlovid, die später als fünf Tage nach Symptombeginn begonnen wird, liegen nicht vor.

Eine vorläufige Zusammenfassung der finalen Analyse des primären Endpunkts aller in EPIC-HR eingeschlossenen Patienten wurde wenige Tage vor Erstellung dieses Berichts zur Verfügung gestellt. Die Daten der finalen Analyse scheinen auf eine ähnliche Wirksamkeit wie in der Interimsanalyse hinzuweisen. Laut Zusammenfassung führte die Behandlung mit Paxlovid im Vergleich zu Placebo bei Patienten, die innerhalb von drei Tagen nach Auftreten der Symptome behandelt wurden, zu einer Verringerung des absoluten Risikos der COVID-19-bedingten Krankenhausaufenthalte oder Todesfälle aus jeglicher Ursache um 5,81 % (95 % KI -7,78 % bis -3,84 %). In der abschließenden Analyse wurden 0,7 % der Patienten, die Paxlovid erhielten, bis zum 28. Tag nach der Randomisierung in ein Krankenhaus eingewiesen (5/697 Patienten, die in ein Krankenhaus eingewiesen wurden, ohne dass es zu Todesfällen kam), verglichen mit 6,5 % der Patienten, die Placebo erhielten und in ein Krankenhaus eingewiesen wurden oder starben (44/682 Patienten, die in ein Krankenhaus eingewiesen wurden, mit neun Todesfällen). Die statistische Signifikanz dieser Ergebnisse war hoch ($p < 0,0001$). In einem sekundären Endpunkt reduzierte Paxlovid das absolute Risiko einer Krankenhauseinweisung oder eines Todesfalls aus jeglicher Ursache um 5,62 % (95 % KI -7,21, -4,03) im Vergleich zu Placebo bei Patienten, die innerhalb von fünf Tagen nach Symptombeginn behandelt wurden. 0,8 % der Patienten, die Paxlovid erhielten, wurden bis zum Tag 28 nach der Randomisierung ins Krankenhaus eingewiesen oder starben (8/1.039 Krankenhauseinweisungen ohne Todesfälle), im Vergleich zu 6,3 % der Patienten, die Placebo erhielten (66/1.046 Krankenhauseinweisungen mit zwölf Todesfällen in der Folge), mit hoher statistischer Signifikanz ($p < 0,0001$). Da bisher nur limitierte vorläufige Daten der finalen Analyse verfügbar sind, konnten diese noch nicht evaluiert werden. Insgesamt scheinen diese Daten jedoch eine vergleichbare Wirksamkeit von Paxlovid, wie in der Zwischenanalyse, zu zeigen. Der Studienbericht mit der endgültigen Analyse steht noch aus.

Im Fazit führt die Einnahme von 300 mg/150 mg Paxlovid/Ritonavir zweimal täglich innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der COVID-19 Symptome zu einer statistisch signifikanten Verringerung der Hospitalisierungs- oder Sterberate in der Population, die an der EPIC-HR Studie teilnahm.

Unsicherheit bezüglich des Nutzens

Aufgrund des Zeitpunkts der Studiendurchführung und der Einschlusskriterien war die Studienpopulation in EPIC-HR nicht gegen SARS-CoV-2 geimpft und nicht nachweislich von einer früheren SARS-CoV-2 Infektion genesen.

Die Seropositivitätsraten bei Studienbeginn (auf der Grundlage von Anti-N-Antikörpern, sowie IgG, IgM und IgA) legen nahe, dass die Hälfte der Patienten seropositiv waren.

Die Rate der Krankenhauseinweisungen oder Todesfälle bei den seropositiven Patienten in EPIC-HR war zu Studienbeginn sehr niedrig, was auf einen gewissen Schutz durch eine vorherige natürliche Immunisierung hindeuten könnte. Daher ist es naheliegend, dass der Nutzen von Paxlovid bei Geimpften geringer ausfallen dürfte als bei Ungeimpften. Es kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht bewertet werden, ob ein Nutzen in Geimpften oder Genesen vorhanden ist.

Besondere Beobachtung verdient die Wirksamkeit von Paxlovid gegen die Delta-Subvariante (21J). Bei Patienten, die mit dieser Variante infiziert waren, trat eine leichte Häufung von Hospitalisierungen unter Paxlovid auf. Diese Variante weist im Gegensatz zur Subvariante 21A Mutationen im ORF1a auf, welcher für nsp5 (die 3CL-Protease) kodiert. Mutationen in ORF1a wurden auch bei der Omikron-Variante festgestellt. Daher muss dieses Ergebnis weiter beobachtet werden, da Mutationen in diesem Bereich und eine Häufung von Hospitalisierungen unter mit der Delta Subvariante 21J infizierten Patienten auf eine potenzielle Wirksamkeitseinbuße bei besorgniserregenden Varianten (VOCs) hinweisen könnten, die Mutationen in ORF1a aufweisen. Mehr als ein möglicher schwacher Hinweis ist hier jedoch bisher nicht zu erkennen und um einen möglichen Zusammenhang abschließend zu beurteilen, werden weitere Daten benötigt.

Zurzeit liegen keine *in vitro* und *in vivo* Daten zur Wirksamkeit von Paxlovid gegen die Omikron Variante vor. Somit ist unklar, ob Paxlovid wirksam gegen die Omikron Variante ist.

Weiterhin liegen keine Wirksamkeitsdaten zur Anwendung von Paxlovid vor, wenn die Behandlung später als fünf Tage nach Symptombeginn begonnen wurde. Daher erachtet es das BfArM für notwendig darauf hinzuweisen, dass eine Wirksamkeit von Paxlovid nur bis fünf Tage nach Symptombeginn nachgewiesen ist und ein frühestmöglicher Beginn der Therapie essentiell ist. Vor diesem Hintergrund ist das BfArM der Auffassung, dass weitere Informationen hinsichtlich der Art des Nachweises eines positiven SARS-CoV-2 Tests gegeben werden müssen. In dem im Art. 5(3) verabschiedeten „*Conditions of Use document*“ ist nicht spezifiziert, ob und was für ein SARS-CoV-2 Test vor Therapiebeginn vorliegen sollte. In der Zulassungsstudie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, für die ein positiver SARS-CoV-2 PCR Nachweis vorlag. Unter den Bedingungen des hausärztlichen und klinischen Praxisalltags können von der Probenentnahme für einen SARS-CoV-2 PCR Test bis zur Übermittlung des Ergebnisses bis zu 72 Stunden vergehen. Daher erscheint es im Sinne des maximalen Nutzens der Therapie nicht angezeigt einen positiven PCR-Nachweis abzuwarten, bevor die Therapie begonnen werden kann.

Auch wenn Antigenschnelltests (durchgeführt durch geschultes Personal) eine gewisse Fehlerwahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse liefern können (ca. 0,4 – 2 % nach Herstellerangaben), so erscheint es aufgrund des eher guten Sicherheitsprofils in der Abwägung vertretbar eine Therapie mit Paxlovid in der unter Punkt 3 spezifizierten Population auch mit einem positiven Antigenschnelltest zu erlauben. Dementgegen sind Antigenselbsttests als Nachweis nicht geeignet, da hier die gesicherte korrekte Durchführung des Antigentests sowie die entsprechende Zertifizierung eines positiven Nachweises nicht gewährleistet sind. Um hier die Klarheit für die Voraussetzungen der Anwendung von Paxlovid für den Behandler zu erhöhen, wurde ein entsprechender Passus in den deutschsprachigen Conditions of Use document ergänzt.

Während gemäß der Einschlusskriterien Patienten mit einem breiten Spektrum für Risikofaktoren eingeschlossen werden konnten, war die Repräsentation all dieser Gruppen in der Studie nicht gegeben. Während für die Faktoren Alter über 60 Jahre, Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Diabetes mellitus, aktive Krebserkrankung, schwere Herzerkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Raucher eine ausreichende Anzahl Patienten eingeschlossen wurde, um hierüber Aussagen treffen zu können, liegen unzureichende oder keine Daten für weitere bekannte Risikofaktoren wie bspw. Immunsuppression vor. Hierzu gehören Patienten mit einer immunkompromittierenden Vor-/Begleiterkrankung oder einer immunsuppressiven Therapie, z. B. knochenmark- oder organtransplantierte Patienten, HIV-Patienten, Patienten mit Sichelzellanämie oder Thalassämie. Somit gibt es zurzeit keine ausreichenden Daten, um einen Nutzen von Nirmatrelvir in diesen Patientenpopulationen zu belegen.

Sicherheit

Die Sicherheitsdaten basieren auf der eingereichten Zwischenanalyse der zulassungsrelevanten Phase-II/III-Studie 1005 (Behandlung von COVID-19-positiven Hochrisikopatienten), die 1.349 Patienten umfasst, welche bis zum 29. September 2021 eingeschlossen wurden. Hierbei wurden Sicherheitsdaten berücksichtigt, welche bis zum 26. Oktober 2021 im Rahmen der Studie gemeldet wurden.

Insgesamt wurden 672 Patienten in der Paxlovid-Gruppe und 677 Probanden in der Placebo-Gruppe eingeschlossen. Im Rahmen der pivotalen Studie erfolgte eine Dosierung von 300mg PF-07321332 sowie 100 mg Ritonavir zweimal täglich über fünf Tage. Daten zur Exposition wurden jedoch bisher nicht vorgelegt. Bis zum Tag 34 wurden in der Nachbeobachtungsphase Daten zur Sicherheit erhoben. Im Rahmen einer aktualisierten Einreichung wurden Daten zur Sicherheit von insgesamt 1.881 Patienten vorgelegt, welche in die pivotale Studie eingeschlossen wurden.

Basierend auf den vorgelegten Daten zur Sicherheit ergaben sich keine größeren Bedenken hinsichtlich des Sicherheitsprofils der Kombination Nirmatrelvir/Ritonavir, welche mit den Daten der Placebogruppe insgesamt vergleichbar zu sein scheinen. Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen war in der Paxlovid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe etwas geringer (19,8 % versus 22,3 %) und prinzipiell können die Mehrzahl der in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse Symptomen zugeordnet werden, welche bei einer COVID-19 Erkrankung auftreten können. Die Mehrzahl der gemeldeten unerwünschten Ereignisse unter Paxlovid waren von geringem Schweregrad; unerwünschte Ereignisse des Grades 3-4 wurden bei 3,1 % der Patienten in der Paxlovid-Gruppe und bei 7,1 % der Patienten in der Placebo-Gruppe gemeldet. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse in der Paxlovid-Gruppe waren Geschmackstörungen (4,8 %), Durchfall (3,9 %), Übelkeit (1,9 %), Kopfschmerzen (1,5 %), Erbrechen (1,3 %) und Fieber (1,2 %). Bei all diesen unerwünschten Ereignissen handelt es sich um mögliche Nebenwirkungen, welche im Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Ritonavir 100 mg gelistet sind.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, bei denen ein möglicher Zusammenhang mit der Therapie mit Paxlovid gesehen wurde, waren Geschmacksstörungen (3,7 %) und Durchfall (1,9 %). Von den unter Paxlovid gemeldeten Fällen von Geschmackstörungen führte ein Fall zum Abbruch der Behandlung. Die meisten der unerwünschten Ereignisse mit einem möglichen Zusammenhang mit der Therapie, welche sowohl in der Paxlovid-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe auftraten, hatten einen leichten bis mittleren Schweregrad.

Fälle eines erhöhten Blutdrucks wurden in der Paxlovid-Gruppe (6 Patienten (0,9 %)) häufiger gemeldet als in der Placebogruppe (1 Patient (0,1 %)). Bei einem Patienten in der Paxlovid-Gruppe trat eine schwerwiegende Erhöhung des Blutdrucks (Grad 3) auf, welche sich bis zum letzten Berichtszeitpunkt nicht zurückgebildet hatte. Insgesamt liegen momentan jedoch nur begrenzt Informationen zu den berichteten Fällen von unerwünschten Ereignissen vor, z. B. inwieweit bereits vor Studienbeginn eine Blutdruckerhöhung vorlag. Es bleibt auch unklar, ob ein Zusammenhang mit der Therapie mit Paxlovid bestehen könnte. Dies wird im Zulassungsverfahren weiter diskutiert werden.

Die unerwünschten Ereignisse, welche zu einem Behandlungsabbruch führten, traten in der Placebo-Gruppe häufiger auf als in der Paxlovid-Gruppe (4,3 % versus 2,4 %). Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung mit Paxlovid führten, waren Übelkeit (0,7 %) und Erbrechen (0,6 %).

Über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in der Paxlovid-Gruppe seltener berichtet als in der Placebo-Gruppe.

Diese standen meist im Zusammenhang mit COVID-19. In der Paxlovid-Gruppe trat kein Todesfall auf, während in der Placebo-Gruppe insgesamt zehn Todesfälle gemeldet wurden, welche alle im Zusammenhang mit COVID-19 stehend gewertet wurden. Von den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, bei welchen ein Zusammenhang mit der Therapie mit Paxlovid vermutet wurde, gab es einen Fall von Brustbeschwerden, Dyspnoe und Herzklopfen. Die Behandlung mit Paxlovid wurde daraufhin am zweiten Tag abgesetzt. Am 5. Tag nach Beginn der Behandlung waren die beschriebenen Symptome abgeklungen.

Die Gesamthäufigkeit von Veränderungen der Laborparameter, welche innerhalb von 34 Tagen nach der ersten Gabe von Paxlovid bzw. Placebo auftraten, war zwischen beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Sowohl in der Paxlovid- als auch in der Placebo-Gruppe wurden keine schwerwiegenden Veränderungen von hämatologischen oder klinisch-chemischen Laborparametern festgestellt.

Es wurde keine TQT-Studie durchgeführt. In der pivotalen Studie 1005 wurden jedoch EKG-Daten erhoben, wobei keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen der Paxlovid- und der Placebogruppe in Bezug auf Veränderungen der QTcF-Zeit festgestellt werden konnten. Allerdings waren die eingereichten Daten hierzu nicht vollständig. Zusätzlich wurde in der klinischen Studie 1001 die Veränderung der QTc-Zeit nach Anwendung von Paxlovid in supratherapeutischer Dosis bewertet. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Paxlovid keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTcF-Intervall hat.

Aufgrund des mit Ritonavir verbundenen bekannten Risikos einer Hepatotoxizität legte der Antragsteller detaillierte Auswertungen zu allen Patienten mit Hepatotoxizität vor, d. h. zu Patienten mit Erhöhungen der Transaminasen um mehr als das Fünffache des oberen Grenzwerts oder des Normalwerts, klinischer Hepatitis und Ikterus. Die Rate der Fälle von Hepatotoxizität war in der Paxlovid-Gruppe ähnlich hoch wie in der Placebo-Gruppe, d. h. 1,04 % bzw. 1,62 %. Bei der Mehrzahl der Fälle einer Hepatotoxizität handelte es sich um eine Erhöhung der Transaminasen um mehr als 5xULN. Von den sieben Fällen einer Hepatotoxizität, die in der Paxlovid-Gruppe beobachtet wurden, wiesen drei Patienten bereits zu Studienbeginn erhöhte ALT- und/oder AST-Werte auf. Für keiner dieser sieben Fälle einer Hepatotoxizität wurde ein Zusammenhang mit der Therapie mit Paxlovid vermutet.

Ritonavir wird hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt und ausgeschieden, und der primäre Ausscheidungsweg von PF-07321332 bei Anwendung mit Ritonavir ist die renale Ausscheidung des intakten Arzneimittels. Patienten mit bekannter aktiver Lebererkrankung oder akutem Leberversagen in der Anamnese sowie Patienten, die eine Dialyse erhalten oder deren Nierenfunktion bekanntermaßen mäßig bis schwer beeinträchtigt ist, wurden von der pivotalen Studie 1005 ausgeschlossen. Es bestehen derzeit noch Unklarheiten über den Einfluss von Leber- und schweren Nierenfunktionsstörungen auf das Sicherheitsprofil der Kombination PF-07321332/Ritonavir.

Auch wenn die Kombination PF-07321332/Ritonavir nur fünf Tage lang angewendet wird, kann ein kardiovaskuläres Risiko insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen aufgrund der Ritonavir-Komponente nicht vollständig ausgeschlossen werden, zumal nur eine begrenzte Anzahl von Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung in die PF-07321332/Ritonavir -Gruppe aufgenommen wurde. Diesbezüglich wurde der Antragsteller aufgefordert zu erörtern, inwieweit das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse als wichtiges potenzielles Risiko in den Risiko Management Plan aufgenommen werden sollte.

Insgesamt zeigte sich basierend auf den bisher vorgelegten Studiendaten kein Signal, welches gegen die Anwendung von PF-07321332/Ritonavir in der vordefinierten Patientengruppe spricht. Jedoch ist anzumerken, dass die Menge an Daten zur Beurteilung der Sicherheit von PF-07321332/Ritonavir nach wie vor als begrenzt angesehen werden muss.

Pharmakovigilanz

Der Antragsteller sollte einen Risikomanagementplan (Version 0.1) gemäß den Anforderungen der Richtlinie 2001/83/EG in ihrer geänderten Fassung vorlegen, in dem die Pharmakovigilanzaktivitäten und -maßnahmen beschrieben sind, mit denen Risiken zu Paxlovid in Bezug auf folgende Aspekte ermittelt, beschrieben, verhindert oder minimiert werden sollen.

Spezifikation der Sicherheit

Aufgrund der begrenzten oder fehlenden Daten aus den Studien sollten folgende wichtige Informationslücken im RMP adressiert werden:

Zusammenfassung sicherheitsrelevanter Aspekte	
Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potentielle Risiken	Keine
Informationslücken	1. Sicherheit von Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörung 2. Sicherheit von Patienten mit Leberfunktionsstörung 3. Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit

Zusätzlich dazu wurde der MAH aufgefordert im folgenden Verfahren das kardiovaskuläre Risiko aufgrund der Ritonavir Komponente speziell bei Patienten mit CVD in der Vorgeschichte zu diskutieren und falls erforderlich als wichtiges potenzielles Risiko in den RMP aufzunehmen.

Pharmakovigilanzplan

Der pharmazeutische Unternehmer sollte dem BfArM monatlich sogenannte „summary safety reports“ übermitteln, die alle dem pharmazeutischen Unternehmer zugänglich gewordenen Fallberichte einschließlich der entsprechenden ICSRs enthalten und die oben genannten potenziellen Risiken bzw. Informationslücken adressieren:

- Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bei Patienten mit Leberfunktionsstörung
- Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung
- Fälle der Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit, inkl. des Ausgangs der Schwangerschaft als Ergebnisse der Nachverfolgung
- Verdachtsfälle von kardiovaskulären Nebenwirkungen

Die Informationen zu den zuvor genannten Informationslücken und ggf. potenziellen Risiken sollen, mit Ausnahme der Fälle zur Anwendung in der Schwangerschaft oder Stillzeit, zudem in Übersichtstabellen wie folgt stratifiziert werden:

nach Altersgruppen (18-64 Jahre, 64-74 Jahre, 75-84 Jahre, 85 Jahre und älter), SOC, High Level Term (HLT) und Preferred Term (PT) einschließlich der Ausweisung der tödlichen Fälle. Die Verdachtsfälle bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung sollen zudem hinsichtlich des Schweregrads der Leber- bzw. Nierenfunktionsstörung stratifiziert werden. Die Darstellung aller Daten soll sowohl für die jeweilige monatliche Berichtsperiode als auch kumulativ erfolgen.

Diese zuvor beschriebenen Pharmakovigilanzmaßnahmen bzw. -aktivitäten werden bereits für die Zeitdauer des Inverkehrbringens ohne Zulassung als erforderlich erachtet unabhängig der final im Rahmen des noch laufenden Genehmigungsverfahrens nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 beschlossenen Pharmakovigilanzmaßnahmen. Dies gilt auch für die Dokumentations- und Meldeverpflichtungen für die dem Antragsteller bekanntgewordenen Verdachtsfälle von Nebenwirkungen entsprechend der gemäß §63c Absätze 1 bis 3 AMG für Zulassungsinhaber geltenden Bestimmungen.

Zusammenfassung

Hinsichtlich der Bewertung von Paxlovid nach § 3 Abs. 2 MedBVSV kommt das BfArM basierend auf den vorgelegten Daten zu folgender Einschätzung:

Der bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA eingerichtete Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ist in seinem Gutachten im Rahmen des Artikel 5 Abs. 3-Verfahrens vom 16. Dezember 2021 zu dem Ergebnis gekommen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels in der Indikation „Paxlovid wird angewendet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, dass sich eine schwere COVID-19 Erkrankung entwickelt“ grundsätzlich positiv ist.

Diesen Bedingungen schließt sich das BfArM unter Berücksichtigung der unter Punkt 3 wiedergegebenen Maßgaben an.

Im Einzelnen wird festgestellt:

In Bezug auf die Qualität des Arzneimittels erfüllt das Arzneimittel nach der notwendigen Prüfung und auch in Anbetracht des noch relativ frühen Entwicklungsstandes die notwendigen Anforderungen. Eine Nachbesserung einiger Qualitätsdaten während des Zulassungsverfahrens wird erwartet.

Insgesamt wird das nicht-klinische pharmakologisch/toxikologische Programm im Rahmen dieses Verfahrens als adäquat erachtet, um eine indikationskonforme Anwendung zu gewährleisten.

Im Speziellen wird auf Grundlage der bisher vorliegenden nicht-klinischen und klinischen Daten zu Nirmatrelvir und Ritonavir (Reproduktionstoxizität in Tierstudien, keine Erfahrungen während der Schwangerschaft beim Menschen) für die Anwendung von Paxlovid während der Schwangerschaft entsprechend der "Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling" (EMA/CHMP/203927/2005) die folgende Empfehlung als angemessen erachtet: „Die Anwendung von Paxlovid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.“. Es ist nicht bekannt, ob Nirmatrelvir in die Muttermilch übergeht. Ritonavir wurde in der Muttermilch nachgewiesen. Es liegen keine Daten über die Sicherheit für das gestillte Kind vor, ein Risiko kann nicht ausgeschlossen werden. Daher wird empfohlen, das Stillen während der Behandlung zu unterbrechen. Zum Einfluss von Nirmatrelvir und Ritonavir auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Tierstudien an Ratten haben keine Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt. Wichtig ist weiterhin, dass Paxlovid die Wirksamkeit von hormonellen Verhütungsmitteln (Antibabypille) beeinträchtigen kann, und auf andere wirksame Methode zur Empfängnisverhütung oder eine zusätzliche Barrieremethode angewendet werden sollten. Sofern das Bundesministerium für Gesundheit eine Kontraindikation oder weitergehende Warnhinweise in Bezug auf Schwangerschaft oder gebärfähige Frauen aus haftungsrechtlichen oder anderen Gründen für notwendig erachtet, müssten die Texte noch geändert werden.

Ebenso unterstützen die vorgelegten klinischen Daten die Anwendung von 300 mg / 100 mg Paxlovid/Ritonavir zur Behandlung von Personen, bei denen innerhalb von fünf Tagen nach Auftreten der Symptome bestätigte SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen wird, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19 Erkrankungsverlauf besteht.

Paxlovid verfügt grundsätzlich über eine gute Verträglichkeit, jedoch durch die Kombination mit Ritonavir über eine hohe Anfälligkeit für Arzneimittel-Wechselwirkungen.

Das komplexe Wechselwirkungsprofil von Ritonavir dürfte ein einschränkender Faktor für die Anwendung in der Zielgruppe von insbesondere älteren oder komorbiden Patienten sein, die häufig auf Begleitmedikationen angewiesen sind, die oftmals nicht ohne weiteres kurzfristig abgesetzt oder verändert werden können. Hieraus bedingen sich eine höhere Anzahl an Kontraindikationen bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren sind, und mit Arzneimitteln mit stark CYP3A-abhängiger Clearance. Aus der bereits bekannten Kontraindikation der Anwendung von Ritonavir bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ergibt sich, dass auch Paxlovid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden darf. Weiterhin zeigten sich deutliche Anstiege relevanter PK-Parameter in Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Da derzeit noch Unklarheiten über den Einfluss von schweren Nierenfunktionsstörungen auf das Sicherheitsprofil von Paxlovid bestehen, ist die Anwendung in Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ebenfalls kontraindiziert.

Simulationen für die Dosierung bei 12-17-Jährigen basierend auf einem vorläufigen Populations-PK-Model wurden vorgelegt. Das popPK Model wird derzeit aus mehreren Gründen als nicht ausreichend erachtet und bedarf weiterer Anpassungen, bevor es zur Modellierung insbesondere der Dosierung bei Jugendlichen verwendet werden kann. Des Weiteren liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit von Paxlovid bei Jugendlichen vor. Aufgrund dessen kann einer Anwendung von Paxlovid bei Jugendlichen aus Sicht des BfArM zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zugestimmt werden. Diese Entscheidung ist konsistent mit dem Art. 5(3) Verfahren, in welchem sich ebenfalls gegen eine Empfehlung der Anwendung von Paxlovid bei Jugendlichen zum jetzigen Zeitpunkt ausgesprochen wurde.

Die antivirale Wirksamkeit von Paxlovid gegenüber der Omikron-Variante ist zurzeit unklar. Ein entsprechender Hinweis wird in den Produktinformationstexten gegeben. Weiterhin zeigt sich ein sehr leichte, aber noch nicht auffällige Häufung von Hospitalisierungen bei Patienten mit der Delta-Variante 21J. Sowohl die Omikron- als auch Delta 21J-Variante weisen im Gegensatz zur Delta-Subvariante 21A Mutationen im ORF1a auf, welcher für nsp5 (die 3CL-Protease) kodiert. Dieses Ergebnis bedarf aufgrund der aktuellen Entwicklungen rund um die massive Ausbreitung der Omikron-Variante genauer Beobachtung und weiterer Daten für eine abschließende Beurteilung.

Ergänzend zu dem verabschiedeten Produktinformationstext „Conditions of Use Document“ des Artikel 5 (3) Verfahrens der EMA ist das BfArM der Auffassung, dass weitere Informationen bezüglich der Einnahme einer erbrochenen oder ausgelassenen Dosis bzw. einer doppelten Dosis gegeben werden müssen. Ohne Anhaltspunkt in den Produktinformationstexten besteht das Risiko, dass ein Patient bei einer ausgelassenen Dosis eine doppelte Dosis einnimmt und dadurch möglicherweise schwere Nebenwirkung erleidet. Es liegen bisher keine Sicherheitsdaten für die Einnahme doppelter Dosen vor.

Gleichzeitig liegen Simulationen zur Pharmakokinetik nach ausgelassener Dosis vor, jedoch nicht zu erbrochenen Dosen. Basierend auf dem potentiellen Risiko scheint es jedoch vertretbar, hier eine Empfehlung zum zeitlichen Mindestabstand der Einnahme zweier Dosen basierend auf limitierten Daten bzw. einer Abschätzung anhand der Durchschnittszeit bis zur Magenentleerung zu geben. Patienten sollten angewiesen werden eine ausgelassene Dosis innerhalb von 8 Stunden nach dem regulären Einnahmezeitpunkt einzunehmen, später als 8 Stunden jedoch keine Dosis nachzuholen. Bei Erbrechen innerhalb von 30 Minuten der Einnahme sollte eine zusätzliche Dosis eingenommen werden.

Weiterhin erachtet das BfArM es für notwendig, darauf hinzuweisen, dass eine Wirksamkeit von Paxlovid nur innerhalb von fünf Tagen nach Symptombeginn nachgewiesen ist und ein frühestmöglicher Beginn der Therapie essentiell ist. Im Praxisalltag könnte das Erfordernis für einen SARS-CoV-2 PCR Nachweis die frühzeitige Therapieinitiierung verzögern. Daher erscheint es aufgrund des eher guten Sicherheitsprofils in der Abwägung vertretbar, eine Therapie mit Paxlovid in der unter Punkt 3 spezifizierten Population auch bei Nachweis eines durch geschultes Personal durchgeführten positiven SARS-CoV-2 Antigenschnelltestergebnis zu erlauben. Um hier die Klarheit für die Anwender und Behandler zu erhöhen, wurde ein entsprechender Passus in den Produktinformationstexten ergänzt.

Im Hinblick auf das aktuelle Infektionsgeschehen und die geringe Anzahl effektiver Therapieansätze zur Behandlung von COVID-19-Erkrankungen sowie die soeben skizzierte aktuell bestehende positive Einschätzung zum therapeutischen Potenzial des o. g. Arzneimittels durch den CHMP erscheint es nicht vertretbar, bis zur Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen durch die Europäische Kommission abzuwarten. Zur Sicherstellung der Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln ist es deshalb erforderlich, die Verfügbarkeit von Paxlovid im Interesse des Gesundheitsschutzes kurzfristig zu ermöglichen, so dass das o.g. Arzneimittel bereits ohne von der Europäischen Kommission erteilte Genehmigung für das Inverkehrbringen beschafft werden kann.

Insgesamt stützen die vorgelegten Daten daher die vom CHMP verabschiedete Indikation: „PAXLOVID wird angewendet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, dass sich eine schwere COVID-19 Erkrankung entwickelt“.

In Bezug auf Pharmakovigilanzpflichten sollte der pharmazeutische Unternehmer für die ihm zugehenden Fallmeldungen die Dokumentations- und Meldeverpflichtungen im Einklang mit § 63c Abs. 1 bis 3 AMG für zugelassene Arzneimittel einhalten und zusätzlich dem BfArM die oben genannten monatlichen „summary safety reports“ übermitteln.

3. Empfehlung

Daraus ergibt sich aus Sicht des BfArM, dass das Arzneimittel mit folgender Maßgabe abgegeben werden kann:

a.) Das Arzneimittel darf nur für das folgende Anwendungsgebiet angewendet werden:
„Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, dass sich eine schwere COVID-19 Erkrankung entwickelt.“

b.) Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei:

- Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung
- Patienten, die Arzneimittel einnehmen, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängt und bei denen erhöhte Konzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Reaktionen verbunden sind (siehe vollständige Liste Conditions of Use Dokument).
- Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die starke CYP3A-Induktoren sind, bei denen signifikant reduzierte Nirmatrelvir/Ritonavir-Plasmakonzentrationen mit dem Potenzial für den Verlust des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenz verbunden sein können (siehe vollständige Liste Conditions of Use Dokument).
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

Das Arzneimittel darf nur unter folgenden Voraussetzungen angewendet werden:

- Nachweis eines positiven SARS-CoV-2- Tests in Form eines positiven PCR-Tests oder eines positiven Antigenschnelltests durchgeführt durch geschultes Personal
- Anwendung sobald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und nur innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn

c.) Der Antragsteller überwacht die Stabilitätsdaten monatlich und informiert die Behörden unverzüglich, wenn die Ergebnisse außerhalb der Spezifikation liegen. Weiterhin werden die Lagerungsbedingungen bei Bedarf aktualisiert, sobald weitere Stabilitätsdaten vorliegen.

d.) Auf den o.g. Anwendungsausschluss ist aus Sicht des BfArM bei Abgabe des Arzneimittels ausdrücklich hinzuweisen.

Die in deutscher Sprache abgefassten Texte sind diesem Bericht als Anlage beigelegt. Das BfArM macht darauf aufmerksam, dass gemäß Information der Fa. Pfizer das Arzneimittel Paxlovid in Deutschland nur als internationale Ware mit englischer Verpackung und ohne deutsche Texte in Verkehr gebracht werden soll. Dies wird voraussichtlich nach Informationen der Fa. Pfizer bis mindestens Mitte Februar und möglicherweise bis in den April 2022 hinein der Fall sein. In der Zwischenzeit könnten digitale Produktinformationstexte über die BfArM-Webseite zur Verfügung gestellt werden. Die Fa. Pfizer sicherte weiterhin zu, dass im Falle einer bedingten EU-Zulassung die verabschiedeten deutschsprachigen Texte im digitalen Format innerhalb von drei bis vier Tagen nach der Kommissionsentscheidung verfügbar wären. Wann eine deutschsprachige papiergebundene Packungsbeilage in der Verpackung beiliegen könnte, ist derzeit unklar. Genauere Informationen konnte die Fa. Pfizer bisher nicht liefern.

Zudem sollte der pharmazeutische Unternehmer die Dokumentations- und Meldeverpflichtungen im Einklang mit § 63c Abs. 1 bis 3 AMG für zugelassene Arzneimittel einhalten und zusätzlich dem BfArM die oben genannten monatlichen „summary safety reports“ übermitteln.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
<11@bmg.bund.de>; <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
CC: <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 10 BfArM
<10@bfarm.de>; 77 <77@bfarm.de>; 7 BfArM
<7@bfarm.de>
Gesendet am: 12.05.2022 17:55:03
Betreff: Initiativbericht: "Aktueller Sachstand Zulassungsverfahren
Lagevrio (Molnupiravir)"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Initiativbericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 12.05.2022

GESCHZ 3.01-2022-21789

Aktueller Sachstand Zulassungsverfahren Lagevrio (Molnupiravir)

Initiativbericht

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wie in unserem Bericht vom 22. Februar 2022 angekündigt, möchten wir hiermit über den aktuellen Sachstand zum Zulassungsverfahren von Lagevrio® (Molnupiravir) informieren.

In der vergangenen Woche tagte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) und beriet die von der Fa. MSD vorgelegten Daten, welche die wesentlichen Einwände (major objections, MO) gegen eine Zulassung, entkräften sollten. Der CHMP unterstützte die Meinung der Rapporteurs (IE, ES), dass auf Basis der vorgelegten Daten noch keine Entscheidung getroffen werden kann. Die MO zur Wirksamkeit aus den letzten beiden Kommentierungs-/Stellungnahmerunden wurde inhaltlich aufrechterhalten. Im Verlaufe der Diskussion hatten die Rapporteurs verdeutlicht, dass bei einer Entscheidung zum jetzigen Zeitpunkt aus ihrer Sicht nur eine negative Entscheidung über den Zulassungsantrag getroffen werden könnte.

Die Antworten des Antragstellers konnten keine hinreichenden Erklärungen dafür liefern, warum bei den Patienten, die ab dem 6. August 2021 aufgenommen wurden (post-IA3/4), keine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. Die Hospitalisierungsraten in der Lagevrio® Gruppe waren weitgehend unverändert (IA3/4 6,9 % vs. post-IA3/4 6,7 %), wohingegen die Raten in der Placebogruppe in der späteren Phase der Studie deutlich niedriger war (IA3/4 15 % vs. post-IA3/4 6,1 %). Auch die seronegativen Patienten profitierten im späteren Verlauf der Studie nicht mehr von der Therapie mit Lagevrio®.

Die Rapporteurs schätzen den post-IA3/4 Teil der Studie für repräsentativer für die EU-Bevölkerung an als den ersten IA3/4 Teil. Formell dürfte dies jedoch schwierig zu begründen sein.

Die in dieser Runde eingereichten Daten aus offenen Studien in Indien liefern allenfalls einen leichten Hinweis auf Wirksamkeit von Lagevrio®, sind allerdings wissenschaftlich kaum verwertbar (fehlende Patientencharakteristika, andere Risikopopulation, open-label, Delta Subtypen, niedrige Hospitalisierungsrate).

Weitere Erkenntnisse zum präventiven Effekt von Molnupiravir nach Kontakt mit SARS-COV-2 positiven Patienten aus der MOVE-AHEAD Studie (NCT04939428) werden in erst in Q4/2022 (Interimsbericht) und in Q1/2023 (finale Bericht) erwartet. Die Rekrutierung läuft seit August 2021. Ergebnisse sind bisher nicht bekannt.

Die einzige Möglichkeit neue relevante Daten zu derzeit beantragten Indikation von Lagevrio zu erhalten, ist die laufende PANORAMIC-Studie aus UK (<https://www.panoramictrial.org/>). Diese Studie vergleicht Molnupiravir plus SOC mit SOC allein. Derzeit (Stand 25. April 2022) sind bereits 25.169 Patienten rekrutiert. Die Studie ist aus unserer Sicht zwar nach konventionellen Maßstäben nicht geeignet, einen konfirmatorischen Nachweis für die Wirksamkeit von Molnupiravir zu liefern (pragmatisches Design, open-label bei primärem Endpunkt „all-cause, non-elective hospitalisation and/or death within 28 days of randomisation“, neu seit 12. April 2022 dritter Arm mit Paxlovid), allerdings könnten die Daten unterstützend wirken und aufgrund der hohen eingeschlossenen Patientenzahl auch kleinere Effekte sichtbar machen und offene Fragen adressieren (Effektivität gegen Omikron, Einschluss unabhängig vom Vakzinierungsstatus). Es ist allerdings unklar, ob diese Daten wirklich für zusätzliche Klarheit sorgen können. Erste Übersichtsergebnisse (top-line results) der PANORAMIC-Studie werden im Juli 2022 erwartet. Ausreichend geprüfte und analysierte Daten für eine Zulassungsentscheidung sind allerdings erst deutlich später zu erwarten.

Der CHMP forderte vor diesem Hintergrund, dass der Antragsteller Belege für den klinischen Nutzen vorlegen soll, welche für die derzeitige EU-Bevölkerung relevant sind. Es wurde ein angepasster Zeitplan verabschiedet, welche eine „Pause“ (clock-stop) des Verfahrens vorsieht, bis die Ergebnisse der PANORAMIC-Studie vorliegen. Vor September 2022 ist nicht mit einer Zulassungsentscheidung zu rechnen.

Auf spezifische Nachfrage des BfArM hat die EMA ausgeschlossen, dass die am 19. November 2021 vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 5 Abs. 3 Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vorgenommene wissenschaftliche Bewertung der Daten zur Qualität, Nicht-Klinik (Prälinik) und Klinik von Lagevrio® vor einer Entscheidung des CHMP angepasst wird.

Diese öffentlich zugängliche CHMP Empfehlung nach Artikel 5 Abs. 3 war maßgebliche Grundlage der am 24. November 2021 von BfArM übermittelten Prüfung und Bewertung des Arzneimittels Lagevrio® mit der Feststellung § 3 Abs. 3 MedBVS, „dass die Qualität des Arzneimittels gewährleistet ist und seine Anwendung nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft grundsätzlich ein positives Nutzen Risiko-Verhältnis zur Behandlung einer COVID-19 Erkrankung erwarten lässt“.

Derzeit lässt sich nicht abschätzen, ob Lagevrio® zugelassen werden wird und damit weiterhin grundsätzlich ein positives Nutzen Risiko-Verhältnis zur Behandlung einer COVID-19 Erkrankung erwartet werden kann. Nach derzeitiger Datenlage sind die oben beschriebenen konträren Ergebnisse der Studienteile durch keine der eingereichten Analysen der Fa. MSD erklärlich und lassen an der Übertragbarkeit der Studie auf die EU-Bevölkerung in der derzeitigen Infektionslage (abnehmende Gefahr durch die Omikron-Variante, hohe Vakzinierungsraten und generell hohes „Priming“ der Bevölkerung durch Kontakt mit Infizierten oder durchgemachte Infektionen) zweifeln.

Die aus der MOVE-OUT Studie ermittelte „number needed to treat“ (NNT) für Lagevrio®, um die Hospitalisierung in Folge einer Infektion mit einer Delta-Variante zu verhindern, lag bei nicht-vakzinierten, überwiegend seronegativen Patienten bei 35 Patienten und damit relativ hoch (NNT Paxlovid®: 19). Es ist anzunehmen, dass die NNT von Lagevrio® bei der mittlerweile überwiegend vakzinierten und/oder „geprimten“ Bevölkerung in Deutschland und der vorherrschenden weniger gefährlichen Omikron-Variante deutlich höher liegen dürfte. Sofern trotz der oben genannten Ausführungen weiterhin ein Nutzen angenommen wird, wäre daher zu erwarten, dass der Nutzen einer Lagevrio® Therapie für die Gesamtbevölkerung unter den derzeitigen Infektionsbedingungen eher begrenzt ausfallen dürfte. Eine orale Alternative für Patienten, die kein Paxlovid® einnehmen können, gibt es jedoch nicht.

Das Sicherheitsprofil von Lagevrio® erscheint weiter eher günstig. Mit Ausnahme der weiter offenen geno- bzw. reprotoxikologischen Fragestellungen gibt es für Lagevrio® auf Grundlage der begrenzten Erfahrungen aus der bisherigen Anwendung keine relevanten Sicherheitsbedenken. Wir verweisen in diesem Zusammenhang allerdings auf unseren Bericht vom 21. März 2022 (Gesch.-Z: 7.01-2022-15180), mit dem wir um Zustimmung für die vom BfArM für erforderlich erachtete Anpassung der aktuellen informativen Texte baten.

Derzeit ist auch nicht abzusehen, ob die Ergebnisse der PANORAMIC-Studie ausreichenden zusätzlichen Erkenntnisgewinn liefern können, um zu einer letztendlich positiven Zulassungsentscheidung zu gelangen.

Grundsätzlich bestehen aus Sicht des BfArM derzeit folgende Optionen:**1. Abwarten, bis zu einer endgültigen CHMP Entscheidung**

Bei einem Abwarten bis zu einer endgültigen CHMP Entscheidung über die Zulassung von Lagevrio® würde keine unmittelbare Änderung der Abgabe von Lagevrio® erfolgen. Je nach CHMP Entscheidung würde die Abgabe bei einer negativen Entscheidung gestoppt oder bei einer positiven Entscheidung fortgeführt. Auch wenn sich derzeit aufgrund der derzeitig bestehenden Datenlage nicht abschätzen lässt, dass ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zur Behandlung einer COVID-19 Erkrankung durch Lagevrio® zu erwarten ist, wäre dies in Abwägung zu den anderen Optionen zu bewerten. Ein unmittelbares Sicherheitsrisiko besteht nach Einschätzung des BfArM hierdurch nicht (siehe oben).

Bei einer letztlich negativen Zulassungsentscheidung bestünde allerdings ggf. Erklärungsbedarf warum Lagevrio® trotz Zweifeln an seinem Nutzen weiterhin abgegeben wurde.

2. Abgabe von Lagevrio® aussetzen

Die Abgabe von Lagevrio® könnte ausgesetzt werden bis der Antragsteller die geforderten relevanten Belege für die Wirksamkeit von Lagevrio® in der EU Bevölkerung vorlegen kann, beziehungsweise eine positive Zulassungsentscheidung getroffen wurde.

Hierbei wäre jedoch zu bedenken, dass ein Erklärungsbedarf gegenüber den Fachkreisen entstünde, wenn die Abgabe von Lagevrio® in Deutschland akut eingestellt werden würde. Da nach Auskunft der EMA keine Aktualisierung der positiven CHMP Empfehlung auf Basis des Artikel 5 Abs. 3-Gutachten vom 19. November 2021 erfolgen wird, wäre eine solche Empfehlung ohne Bezug auf die vertrauliche CHMP-Diskussion nicht erklärbar.

Weiterhin wäre bei einer letztendlich positiven Zulassungsentscheidung das Vertrauen in die Wirksamkeit von Lagevrio® aber beschädigt.

3. „Auslaufenlassen“ der Lagevrio®-Abgabe

Bei einem „Auslaufenlassen“ der Lagevrio® Abgabe“ wird Lagevrio® nicht nachbestellt. Bei stark steigender Nachfrage würde eine übermäßige Abgabe vermieden. Hierdurch könnte ohne Bezug auf die vertrauliche CHMP-Diskussion eine Erklärung für die Nichtverfügbarkeit gegeben werden. Allerdings hätte diese Massnahme bei gleichbleibendem Abfluss im Jahr 2022 (Stand 1. April 2022, ca. 8.000 Packungen) keine unmittelbaren Auswirkungen, da die Lagerbestände (> 150.000 Packungen) noch mehrere Jahre reichen würden.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 12.05.2022

3.01-2022-21789

Aktueller Sachstand Zulassungsverfahren Lagevrio (Molnupiravir)

GESCHZ

Initiativbericht

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wie in unserem Bericht vom 22. Februar 2022 angekündigt, möchten wir hiermit über den aktuellen Sachstand zum Zulassungsverfahren von Lagevrio® (Molnupiravir) informieren.

In der vergangenen Woche tagte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) und beriet die von der Fa. MSD vorgelegten Daten, welche die wesentlichen Einwände (major objections, MO) gegen eine Zulassung, entkräften sollten. Der CHMP unterstützte die Meinung der Rapporteurs (IE, ES), dass auf Basis der vorgelegten Daten noch keine Entscheidung getroffen werden kann. Die MO zur Wirksamkeit aus den letzten beiden Kommentierungs-/Stellungnahmerunden wurde inhaltlich aufrechterhalten. Im Verlaufe der Diskussion hatten die Rapporteurs verdeutlicht, dass bei einer Entscheidung zum jetzigen Zeitpunkt aus ihrer Sicht nur eine negative Entscheidung über den Zulassungsantrag getroffen werden könnte.

Die Antworten des Antragstellers konnten keine hinreichenden Erklärungen dafür liefern, warum bei den Patienten, die ab dem 6. August 2021 aufgenommen wurden (post-IA3/4), keine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. Die Hospitalisierungsraten in der Lagevrio® Gruppe waren weitgehend unverändert (IA3/4 6,9 % vs. post-IA3/4 6,7 %), wohingegen die Raten in der Placebogruppe in der späteren Phase der Studie deutlich niedriger war (IA3/4 15 % vs. post-IA3/4 6,1 %). Auch die seronegativen Patienten profitierten im späteren Verlauf der Studie nicht mehr von der Therapie mit Lagevrio®.

Die Rapporture schätzen den post-IA3/4 Teil der Studie für repräsentativer für die EU-Bevölkerung an als den ersten IA3/4 Teil. Formell dürfte dies jedoch schwierig zu begründen sein.

Die in dieser Runde eingereichten Daten aus offenen Studien in Indien liefern allenfalls einen leichten Hinweis auf Wirksamkeit von Lagevrio®, sind allerdings wissenschaftlich kaum verwertbar (fehlende Patientencharakteristika, andere Risikopopulation, open-label, Delta Subtypen, niedrige Hospitalisierungsrate).

Weitere Erkenntnisse zum präventiven Effekt von Molnupiravir nach Kontakt mit SARS-COV-2 positiven Patienten aus der MOVE-AHEAD Studie (NCT04939428) werden in erst in Q4/2022 (Interimsbericht) und in Q1/2023 (finale Bericht) erwartet. Die Rekrutierung läuft seit August 2021. Ergebnisse sind bisher nicht bekannt.

Die einzige Möglichkeit neue relevante Daten zu derzeit beantragten Indikation von Lagevrio zu erhalten, ist die laufende PANORAMIC-Studie aus UK (<https://www.panoramictrial.org/>). Diese Studie vergleicht Molnupiravir plus SOC mit SOC allein. Derzeit (Stand 25. April 2022) sind bereits 25.169 Patienten rekrutiert. Die Studie ist aus unserer Sicht zwar nach konventionellen Maßstäben nicht geeignet, einen konfirmatorischen Nachweis für die Wirksamkeit von Molnupiravir zu liefern (pragmatisches Design, open-label bei primärem Endpunkt „all-cause, non-elective hospitalisation and/or death within 28 days of randomisation“, neu seit 12. April 2022 dritter Arm mit Paxlovid), allerdings könnten die Daten unterstützend wirken und aufgrund der hohen eingeschlossenen Patientenzahl auch kleinere Effekte sichtbar machen und offene Fragen adressieren (Effektivität gegen Omikron, Einschluss unabhängig vom Vakzinierungsstatus). Es ist allerdings unklar, ob diese Daten wirklich für zusätzliche Klarheit sorgen können. Erste Übersichtsergebnisse (top-line results) der PANORAMIC-Studie werden im Juli 2022 erwartet. Ausreichend geprüfte und analysierte Daten für eine Zulassungsentscheidung sind allerdings erst deutlich später zu erwarten.

Der CHMP forderte vor diesem Hintergrund, dass der Antragsteller Belege für den klinischen Nutzen vorlegen soll, welche für die derzeitige EU-Bevölkerung relevant sind. Es wurde ein angepasster Zeitplan verabschiedet, welche eine „Pause“ (clock-stop) des Verfahrens vorsieht, bis die Ergebnisse der PANORAMIC-Studie vorliegen. Vor September 2022 ist nicht mit einer Zulassungsentscheidung zu rechnen.

Auf spezifische Nachfrage des BfArM hat die EMA ausgeschlossen, dass die am 19. November 2021 vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 5 Abs. 3 Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vorgenommene wissenschaftliche Bewertung der Daten zur Qualität, Nicht-Klinik (Prälinik) und Klinik von Lagevrio® vor einer Entscheidung des CHMP angepasst wird.

Diese öffentlich zugängliche CHMP Empfehlung nach Artikel 5 Abs. 3 war maßgebliche Grundlage der am 24. November 2021 von BfArM übermittelten Prüfung und Bewertung des Arzneimittels Lagevrio® mit der Feststellung § 3 Abs. 3 MedBVS, „dass die Qualität des Arzneimittels gewährleistet ist und seine Anwendung nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft grundsätzlich ein positives Nutzen Risiko-Verhältnis zur Behandlung einer COVID-19 Erkrankung erwarten lässt“.

Derzeit lässt sich nicht abschätzen, ob Lagevrio® zugelassen werden wird und damit weiterhin grundsätzlich ein positives Nutzen Risiko-Verhältnis zur Behandlung einer COVID-19 Erkrankung erwartet werden kann. Nach derzeitiger Datenlage sind die oben beschriebenen konträren Ergebnisse der Studienteile durch keine der eingereichten Analysen der Fa. MSD erklärlich und lassen an der Übertragbarkeit der Studie auf die EU-Bevölkerung in der derzeitigen Infektionslage (abnehmende Gefahr durch die Omikron-Variante, hohe Vakzinierungsraten und generell hohes „Priming“ der Bevölkerung durch Kontakt mit Infizierten oder durchgemachte Infektionen) zweifeln.

Die aus der MOVE-OUT Studie ermittelte „number needed to treat“ (NNT) für Lagevrio®, um die Hospitalisierung in Folge einer Infektion mit einer Delta-Variante zu verhindern, lag bei nicht-vakzinierten, überwiegend seronegativen Patienten bei 35 Patienten und damit relativ hoch (NNT Paxlovid®: 19). Es ist anzunehmen, dass die NNT von Lagevrio® bei der mittlerweile überwiegend vakzinierten und/oder „geprimten“ Bevölkerung in Deutschland und der vorherrschenden weniger gefährlichen Omikron-Variante deutlich höher liegen dürfte. Sofern trotz der oben genannten Ausführungen weiterhin ein Nutzen angenommen wird, wäre daher zu erwarten, dass der Nutzen einer Lagevrio® Therapie für die Gesamtbevölkerung unter den derzeitigen Infektionsbedingungen eher begrenzt ausfallen dürfte. Eine orale Alternative für Patienten, die kein Paxlovid® einnehmen können, gibt es jedoch nicht.

Das Sicherheitsprofil von Lagevrio® erscheint weiter eher günstig. Mit Ausnahme der weiter offenen geno- bzw. reprotoxikologischen Fragestellungen gibt es für Lagevrio® auf Grundlage der begrenzten Erfahrungen aus der bisherigen Anwendung keine relevanten Sicherheitsbedenken. Wir verweisen in diesem Zusammenhang allerdings auf unseren Bericht vom 21. März 2022 (Gesch.-Z: 7.01-2022-15180), mit dem wir um Zustimmung für die vom BfArM für erforderlich erachtete Anpassung der aktuellen informativen Texte baten.

Derzeit ist auch nicht abzusehen, ob die Ergebnisse der PANORAMIC-Studie ausreichenden zusätzlichen Erkenntnisgewinn liefern können, um zu einer letztendlich positiven Zulassungsentscheidung zu gelangen.

Grundsätzlich bestehen aus Sicht des BfArM derzeit folgende Optionen:**1. Abwarten, bis zu einer endgültigen CHMP Entscheidung**

Bei einem Abwarten bis zu einer endgültigen CHMP Entscheidung über die Zulassung von Lagevrio® würde keine unmittelbare Änderung der Abgabe von Lagevrio® erfolgen. Je nach CHMP Entscheidung würde die Abgabe bei einer negativen Entscheidung gestoppt oder bei einer positiven Entscheidung fortgeführt. Auch wenn sich derzeit aufgrund der derzeitig bestehenden Datenlage nicht abschätzen lässt, dass ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zur Behandlung einer COVID-19 Erkrankung durch Lagevrio® zu erwarten ist, wäre dies in Abwägung zu den anderen Optionen zu bewerten. Ein unmittelbares Sicherheitsrisiko besteht nach Einschätzung des BfArM hierdurch nicht (siehe oben).

Bei einer letztlich negativen Zulassungsentscheidung bestünde allerdings ggf. Erklärungsbedarf warum Lagevrio® trotz Zweifeln an seinem Nutzen weiterhin abgegeben wurde.

2. Abgabe von Lagevrio® aussetzen

Die Abgabe von Lagevrio® könnte ausgesetzt werden bis der Antragsteller die geforderten relevanten Belege für die Wirksamkeit von Lagevrio® in der EU Bevölkerung vorlegen kann, beziehungsweise eine positive Zulassungsentscheidung getroffen wurde.

Hierbei wäre jedoch zu bedenken, dass ein Erklärungsbedarf gegenüber den Fachkreisen entstünde, wenn die Abgabe von Lagevrio® in Deutschland akut eingestellt werden würde. Da nach Auskunft der EMA keine Aktualisierung der positiven CHMP Empfehlung auf Basis des Artikel 5 Abs. 3-Gutachten vom 19. November 2021 erfolgen wird, wäre eine solche Empfehlung ohne Bezug auf die vertrauliche CHMP-Diskussion nicht erklärbar.

Weiterhin wäre bei einer letztendlich positiven Zulassungsentscheidung das Vertrauen in die Wirksamkeit von Lagevrio® aber beschädigt.

3. „Auslaufenlassen“ der Lagevrio®-Abgabe

Bei einem „Auslaufenlassen“ der Lagevrio® Abgabe“ wird Lagevrio® nicht nachbestellt. Bei stark steigender Nachfrage würde eine übermäßige Abgabe vermieden. Hierdurch könnte ohne Bezug auf die vertrauliche CHMP-Diskussion eine Erklärung für die Nichtverfügbarkeit gegeben werden. Allerdings hätte diese Massnahme bei gleichbleibendem Abfluss im Jahr 2022 (Stand 1. April 2022, ca. 8.000 Packungen) keine unmittelbaren Auswirkungen, da die Lagerbestände (> 150.000 Packungen) noch mehrere Jahre reichen würden.

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>
CC: 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 33 <33@bfarm.de>
Gesendet am: 24.02.2023 11:33:54
Betreff: Initiativbericht: "CHMP-Opinion zu Molnupiravir liegt vor"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Initiativbericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß

Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 February 2023
EMA/82948/2023
EMA/H/C/005789

Feldfu

Refusal of the marketing authorisation for Lagevrio (molnupiravir)

The European Medicines Agency has recommended the refusal of the marketing authorisation for Lagevrio, a medicine intended for the treatment of COVID-19 in adults.

The Agency issued its opinion on 23 February 2023. The company that applied for authorisation, Merck Sharp & Dohme B.V., may ask for re-examination of the opinion within 15 days of receiving the opinion.

What is Lagevrio and what was it intended to be used for?

Lagevrio was developed as a medicine for the treatment of adults with COVID-19 who did not require supplemental oxygen and who were at increased risk of developing severe COVID-19.

Lagevrio contains the active substance molnupiravir and was to be available as capsules to be taken by mouth.

How does Lagevrio work?

The active substance in Lagevrio, molnupiravir, is an antiviral medicine that reduces the ability of SARS-CoV-2 (the virus that causes COVID-19) to multiply in the body. It does this by increasing the number of alterations (mutations) in the virus' genetic material (known as RNA) in a way that impairs the ability of SARS-CoV-2 to multiply.

What did the company present to support its application?

The company submitted the results of one main study investigating Lagevrio in over 1,400 non-hospitalised, unvaccinated patients with at least one underlying condition putting them at risk of severe COVID-19. This study compared Lagevrio with placebo (a dummy treatment). The company also provided supportive data from other studies and data on the use of molnupiravir in clinical practice (so-called real world evidence).

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



What were the main reasons for refusing the marketing authorisation?

Having evaluated the data provided by the company, EMA's human medicines committee (CHMP) concluded that the clinical benefit of Lagevrio in the treatment of patients with COVID-19 who are not receiving supplemental oxygen and who are at increased risk of developing severe COVID-19 could not be determined.

Based on the available data, it was not possible to conclude that Lagevrio can reduce the risk of hospitalisation or death or shorten the duration of illness or time to recovery in adults at risk of severe disease. Furthermore, it was not possible to identify a specific group of EU patients in whom a clinically important benefit of Lagevrio could be anticipated.

Therefore, the Agency's opinion was that the balance of benefits and risks of Lagevrio in the treatment of COVID-19 could not be established. Hence, the Agency recommended refusing marketing authorisation.

Does this refusal affect patients in clinical trials?

The company informed the Agency that *(company to confirm)*

<there are currently no ongoing clinical trials with Lagevrio.>

<there are no consequences for patients in clinical trials with Lagevrio. If you are in a clinical trial and need more information about your treatment, speak with your clinical trial doctor.>

Lagevrio

International non-proprietary name: molnupiravir

Procedure No. EMEA/H/C/005789

Applicant: Merck Sharpe and Dohme B.V

CHMP's Grounds for Refusal

- While the pivotal study MK4482-002 Part 2 was statistically positive in a pre-planned interim analysis, the concluding part of the trial, of almost a similar size as the pre-interim analysis part, did not show any effect at all on the primary endpoint. Due to this inconsistency of outcomes, MK4482-002 Part 2 did not confirm the efficacy of Lagevrio.
- The open label PANORAMIC study did not show an impact on its primary endpoint, hospitalization or death. Although the study pointed to a benefit for molnupiravir in terms of time to recovery, this study is not blinded and therefore not adequate to support this claim. Notably, the applicant's double-blind study P002 did not seek to determine time to resolution of all baseline signs and symptoms or time to self-reported recovery. Data were reported from P002 on resolution of individual signs and symptoms. There was not a consistent effect of molnupiravir on time to sustained improvement or resolution of individual signs and symptoms in the IA3/4 or total study population and no effect of molnupiravir on these endpoints in the post-IA3/4 population.
- Data from three randomised, open-label studies conducted by licensees in India were submitted as supportive data. However, these were not considered sufficient to confirm the efficacy of Lagevrio, given the nature of endpoints and questionable external validity for the EU setting.
- RWD were presented to further support efficacy. However, in the absence of randomisation, it cannot be ascertained that potential bias is controlled. Moreover, the methodology to select and appraise the quality of the specific studies presented was not clear. The studies presented are considered not sufficient to override the concerns raised by the inconsistent results of MK4482-002 Part 2.

In summary, there was no consistent finding of a benefit for MOV to support the B/R of this product



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 24.02.2023

GESCHZ 3.01-2023-8644

Initiativbericht: CHMP-Opinion zu Molnupiravir liegt vor

Anlagen: -2-

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Hiermit möchten wir über den Ausgang der CHMP Diskussion zum Zulassungsantrag von Lagevrio (Molnupiravir) berichten.

Der CHMP hat heute nach intensiver Beratung und unter Berücksichtigung der am Dienstag stattgefundenen „Oral Explanation“ des Antragssteller MSD einstimmig (Konsensus) eine negative Zulassungsempfehlung für Lagevrio ausgesprochen.

Die Firma MSD hat daraufhin angekündigt, ein Re-Examination Verfahren zu beantragen. Der Zeitplan für das Re-Examination Verfahren steht noch nicht fest und hängt unmittelbar davon ab, wann MSD die Re-Examination offiziell beantragt (bis zu 15 Tage nach CHMP Entscheid) und wann die dazugehörige Begründung eingereicht wird (bis zu 60 Tage nach Beantragung der Re-Examination). Anschließend erfolgt nach weiteren 60 Tagen eine Entscheidung des CHMP.

Unabhängig davon wird die EMA am Freitag, den 24. Februar 2023, gegen 12 Uhr, auf deren Webseite über die negative Zulassungsempfehlung von Lagevrio informieren. Als Anlage fügen wir das am 23.02.2023 im CHMP verabschiedete Q&A Papier sowie die finale Version der „Grounds for Refusal“ bei.

Die Kommunikation der EMA soll ebenfalls einen Verweis auf das 5(3)Verfahren enthalten, welches Grundlage des BfArM-Berichtes zur „Prüfung und Bewertung des Arzneimittels Lagevrio der Firma MSD“ vom 24. November 2021 war: *„The CHMP’s negative opinion follows an earlier advice [link to 5(3) webpage] issued in November 2021, which was based on the evidence available at that time.“*

Das BfArM bittet um Rückmeldung, ob und wenn ja wann das BMG plant, die Abgabe von Lagevrio zu stoppen. Seitens des BfArM wäre geplant, die Angaben zur Abgabe von Lagevrio von der Webseite zu nehmen und durch Informationen über den Ausgang des Zulassungsverfahrens zu ersetzen.

Auch eine über die Webseite hinaus abgestimmte Kommunikation zwischen BMG und BfArM hinsichtlich der CHMP Entscheidung und eines möglichen Stopps der Abgabe wäre unserer Ansicht nach sinnvoll.



Prof. Dr. Karl Broich



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 February 2023
EMA/82948/2023
EMA/H/C/005789

Feldfu

Refusal of the marketing authorisation for Lagevrio (molnupiravir)

The European Medicines Agency has recommended the refusal of the marketing authorisation for Lagevrio, a medicine intended for the treatment of COVID-19 in adults.

The Agency issued its opinion on 23 February 2023. The company that applied for authorisation, Merck Sharp & Dohme B.V., may ask for re-examination of the opinion within 15 days of receiving the opinion.

What is Lagevrio and what was it intended to be used for?

Lagevrio was developed as a medicine for the treatment of adults with COVID-19 who did not require supplemental oxygen and who were at increased risk of developing severe COVID-19.

Lagevrio contains the active substance molnupiravir and was to be available as capsules to be taken by mouth.

How does Lagevrio work?

The active substance in Lagevrio, molnupiravir, is an antiviral medicine that reduces the ability of SARS-CoV-2 (the virus that causes COVID-19) to multiply in the body. It does this by increasing the number of alterations (mutations) in the virus' genetic material (known as RNA) in a way that impairs the ability of SARS-CoV-2 to multiply.

What did the company present to support its application?

The company submitted the results of one main study investigating Lagevrio in over 1,400 non-hospitalised, unvaccinated patients with at least one underlying condition putting them at risk of severe COVID-19. This study compared Lagevrio with placebo (a dummy treatment). The company also provided supportive data from other studies and data on the use of molnupiravir in clinical practice (so-called real world evidence).

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



What were the main reasons for refusing the marketing authorisation?

Having evaluated the data provided by the company, EMA's human medicines committee (CHMP) concluded that the clinical benefit of Lagevrio in the treatment of patients with COVID-19 who are not receiving supplemental oxygen and who are at increased risk of developing severe COVID-19 could not be determined.

Based on the available data, it was not possible to conclude that Lagevrio can reduce the risk of hospitalisation or death or shorten the duration of illness or time to recovery in adults at risk of severe disease. Furthermore, it was not possible to identify a specific group of EU patients in whom a clinically important benefit of Lagevrio could be anticipated.

Therefore, the Agency's opinion was that the balance of benefits and risks of Lagevrio in the treatment of COVID-19 could not be established. Hence, the Agency recommended refusing marketing authorisation.

Does this refusal affect patients in clinical trials?

The company informed the Agency that *(company to confirm)*

<there are currently no ongoing clinical trials with Lagevrio.>

<there are no consequences for patients in clinical trials with Lagevrio. If you are in a clinical trial and need more information about your treatment, speak with your clinical trial doctor.>

Lagevrio

International non-proprietary name: molnupiravir

Procedure No. EMEA/H/C/005789

Applicant: Merck Sharpe and Dohme B.V

CHMP's Grounds for Refusal

- While the pivotal study MK4482-002 Part 2 was statistically positive in a pre-planned interim analysis, the concluding part of the trial, of almost a similar size as the pre-interim analysis part, did not show any effect at all on the primary endpoint. Due to this inconsistency of outcomes, MK4482-002 Part 2 did not confirm the efficacy of Lagevrio.
- The open label PANORAMIC study did not show an impact on its primary endpoint, hospitalization or death. Although the study pointed to a benefit for molnupiravir in terms of time to recovery, this study is not blinded and therefore not adequate to support this claim. Notably, the applicant's double-blind study P002 did not seek to determine time to resolution of all baseline signs and symptoms or time to self-reported recovery. Data were reported from P002 on resolution of individual signs and symptoms. There was not a consistent effect of molnupiravir on time to sustained improvement or resolution of individual signs and symptoms in the IA3/4 or total study population and no effect of molnupiravir on these endpoints in the post-IA3/4 population.
- Data from three randomised, open-label studies conducted by licensees in India were submitted as supportive data. However, these were not considered sufficient to confirm the efficacy of Lagevrio, given the nature of endpoints and questionable external validity for the EU setting.
- RWD were presented to further support efficacy. However, in the absence of randomisation, it cannot be ascertained that potential bias is controlled. Moreover, the methodology to select and appraise the quality of the specific studies presented was not clear. The studies presented are considered not sufficient to override the concerns raised by the inconsistent results of MK4482-002 Part 2.

In summary, there was no consistent finding of a benefit for MOV to support the B/R of this product



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 24.02.2023

GESCHZ 3.01-2023-8644

Initiativbericht: CHMP-Opinion zu Molnupiravir liegt vor

Anlagen: -2-

Berichterstatter/

Hiermit möchten wir über den Ausgang der CHMP Diskussion zum Zulassungsantrag von Lagevrio (Molnupiravir) berichten.

Der CHMP hat heute nach intensiver Beratung und unter Berücksichtigung der am Dienstag stattgefundenen „Oral Explanation“ des Antragssteller MSD einstimmig (Konsensus) eine negative Zulassungsempfehlung für Lagevrio ausgesprochen.

Die Firma MSD hat daraufhin angekündigt, ein Re-Examination Verfahren zu beantragen. Der Zeitplan für das Re-Examination Verfahren steht noch nicht fest und hängt unmittelbar davon ab, wann MSD die Re-Examination offiziell beantragt (bis zu 15 Tage nach CHMP Entscheid) und wann die dazugehörige Begründung eingereicht wird (bis zu 60 Tage nach Beantragung der Re-Examination). Anschließend erfolgt nach weiteren 60 Tagen eine Entscheidung des CHMP.

Unabhängig davon wird die EMA am Freitag, den 24. Februar 2023, gegen 12 Uhr, auf deren Webseite über die negative Zulassungsempfehlung von Lagevrio informieren. Als Anlage fügen wir das am 23.02.2023 im CHMP verabschiedete Q&A Papier sowie die finale Version der „Grounds for Refusal“ bei.

Die Kommunikation der EMA soll ebenfalls einen Verweis auf das 5(3)Verfahren enthalten, welches Grundlage des BfArM-Berichtes zur „Prüfung und Bewertung des Arzneimittels Lagevrio der Firma MSD“ vom 24. November 2021 war: *„The CHMP’s negative opinion follows an earlier advice [link to 5(3) webpage] issued in November 2021, which was based on the evidence available at that time.“*

Das BfArM bittet um Rückmeldung, ob und wenn ja wann das BMG plant, die Abgabe von Lagevrio zu stoppen. Seitens des BfArM wäre geplant, die Angaben zur Abgabe von Lagevrio von der Webseite zu nehmen und durch Informationen über den Ausgang des Zulassungsverfahrens zu ersetzen.

Auch eine über die Webseite hinaus abgestimmte Kommunikation zwischen BMG und BfArM hinsichtlich der CHMP Entscheidung und eines möglichen Stopps der Abgabe wäre unserer Ansicht nach sinnvoll.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <11@bmg.bund.de>; <114@bmg.bund.de>
CC: <1@bmg.bund.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>; 32
<32@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>
Gesendet am: 07.04.2021 11:59:32
Betreff: Initiativbericht: "EC-Präsentation zu Molnupiravir"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o.g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de

"Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit"



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 7. April 2021

GESCHZ 10-2021-14676

Bericht zur EC-Präsentation zu Molnupiravir

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 06.04.2021

Berichtersteller/in: [REDACTED]
[REDACTED]

In der heutigen ca. 70-minütigen Videopräsentation stellte die Firma Merck/MSD Studiendesigns und Teilergebnisse der klinischen Prüfungen mit Molnupiravir (MOV) in der Indikation COVID-19 vor. Die heute vertraulich präsentierten Daten entsprachen im Wesentlichen den Daten und Informationen, die bereits anlässlich einer vertraulichen Videokonferenz am 11. März 2021 von Seiten Merck/MSD gegenüber BMG und BfArM präsentiert wurden.

Zunächst wurden Zusammenfassungen zu den In-vitro-Eigenschaften des Nukleosid-Analogons Molnupiravir (MK-4482/EIDD-2801) präsentiert. Molnupiravir wirkt gegen eine Reihe von RNA-Viren, u. a. auch gegen SARS-CoV-, MERS- und SARS-CoV-2-Viren. In den präklinischen Studien seien keine nennenswerten toxikologischen Befunde erhoben worden. In einer Phase I-Studie an 130 gesunden Probanden seien Dosen bis 2 x 800 mg für 5 ½ Tage untersucht worden und Molnupiravir sei in diesen Dosierungen als sicher und gut verträglich charakterisiert worden. Aus präliminären Daten einer Phase 2a-Studie an 78 SARS-CoV-2-infizierten ambulanten Studienteilnehmer konnte eine negative Viruskultur bei allen 47 mit Molnupiravir behandelten Personen an Tag 5 gezeigt werden, während in der Kontrollgruppe 6 von 25 Personen an Tag 5 noch positive Viruskultur-Ergebnisse aufwiesen. Weitere Wirksamkeitsdaten wurden nicht präsentiert.

Im Anschluss wurde das Design der kombinierten Phase 2/3-Studien (MOVE-IN und MOVE-OUT) zur Dosisfindung (Phase 2-Part) und konfirmatorischen Wirksamkeitsbestätigung (Phase 3-Part) vorgestellt. Beide Studien sind weitgehend identisch im Design. Die MOVE-IN-Studie wird

ausschließlich an stationär behandelten Patienten durchgeführt, während in die MOVE-OUT-Studie nur ambulante Patienten eingeschlossen werden. Beide Studien rekrutieren derzeit in 16 Ländern einschließlich der EU und UK. Die Phase 2-Studien seien überwiegend in der Zeit von Januar bis Oktober 2020 durchgeführt worden und beinhalten daher nur einen geringen Teil der britischen und brasilianischen Virus-Mutanten. Für die Phase 3-Anteile beider Studien werden entsprechend höhere Anteile der neuen Mutanten von Seiten Merck/MSD erwartet. Erste Headline Ergebnisse der beiden MOVE-Studien werden für den kommenden Sommer erwartet.

In einer weiteren Folie präsentierte Merck die derzeitig geplanten bzw. verfügbaren Quantitäten: Gegen Ende 2021 erwartet Merck die Verfügbarkeit von 10 Millionen Behandlungszyklen weltweit, davon könnte Merck/MSD einen zu verhandelnden Anteil für ein „European Purchase Agreement“ zur Verfügung stellen. Für die EU würden Wirkstoff, Arzneimittelformulierung und Verpackung innerhalb der EU und teilweise in Kanada erfolgen. Die Erstlieferungen würden eine Stabilität von 12-18 Monaten aufweisen.

Auf der abschließend präsentierten Folie wiederholte Merck/MSD seine Befürchtung, dass die Nachfrage nach Molnupiravir das Angebot für eine gewisse Zeit übersteigen könne.

Zusammenfassend wurden keine wesentlich neuen Informationen zur Wirksamkeit von Molnupiravir bei COVID-19 bei der heutigen Videopräsentation vorgestellt. Auch in dieser Präsentation äußerte Merck/MSD das Angebot für ein EU-weites Joint Procurement, das vermutlich aber erst Ende des Jahres relevant beliefert werden kann. Genauere Aussagen zum weiteren zeitlichen Ablauf wurden nicht präsentiert.

i.v. 

Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 7. April 2021

GESCHZ 10-2021-14676

Bericht zur EC-Präsentation zu Molnupiravir

Ihre Zeichen und Nachricht vom: 06.04.2021

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

In der heutigen ca. 70-minütigen Videopräsentation stellte die Firma Merck/MSD Studiendesigns und Teilergebnisse der klinischen Prüfungen mit Molnupiravir (MOV) in der Indikation COVID-19 vor. Die heute vertraulich präsentierten Daten entsprachen im Wesentlichen den Daten und Informationen, die bereits anlässlich einer vertraulichen Videokonferenz am 11. März 2021 von Seiten Merck/MSD gegenüber BMG und BfArM präsentiert wurden.

Zunächst wurden Zusammenfassungen zu den In-vitro-Eigenschaften des Nukleosid-Analogons Molnupiravir (MK-4482/EIDD-2801) präsentiert. Molnupiravir wirkt gegen eine Reihe von RNA-Viren, u. a. auch gegen SARS-CoV-, MERS- und SARS-CoV-2-Viren. In den präklinischen Studien seien keine nennenswerten toxikologischen Befunde erhoben worden. In einer Phase I-Studie an 130 gesunden Probanden seien Dosen bis 2 x 800 mg für 5 ½ Tage untersucht worden und Molnupiravir sei in diesen Dosierungen als sicher und gut verträglich charakterisiert worden. Aus präliminären Daten einer Phase 2a-Studie an 78 SARS-CoV-2-infizierten ambulanten Studienteilnehmer konnte eine negative Viruskultur bei allen 47 mit Molnupiravir behandelten Personen an Tag 5 gezeigt werden, während in der Kontrollgruppe 6 von 25 Personen an Tag 5 noch positive Viruskultur-Ergebnisse aufwiesen. Weitere Wirksamkeitsdaten wurden nicht präsentiert.

Im Anschluss wurde das Design der kombinierten Phase 2/3-Studien (MOVE-IN und MOVE-OUT) zur Dosisfindung (Phase 2-Part) und konfirmatorischen Wirksamkeitsbestätigung (Phase 3-Part) vorgestellt. Beide Studien sind weitgehend identisch im Design. Die MOVE-IN-Studie wird

ausschließlich an stationär behandelten Patienten durchgeführt, während in die MOVE-OUT-Studie nur ambulante Patienten eingeschlossen werden. Beide Studien rekrutieren derzeit in 16 Ländern einschließlich der EU und UK. Die Phase 2-Studien seien überwiegend in der Zeit von Januar bis Oktober 2020 durchgeführt worden und beinhalten daher nur einen geringen Teil der britischen und brasilianischen Virus-Mutanten. Für die Phase 3-Anteile beider Studien werden entsprechend höhere Anteile der neuen Mutanten von Seiten Merck/MSD erwartet. Erste Headline Ergebnisse der beiden MOVE-Studien werden für den kommenden Sommer erwartet.

In einer weiteren Folie präsentierte Merck die derzeitig geplanten bzw. verfügbaren Quantitäten: Gegen Ende 2021 erwartet Merck die Verfügbarkeit von 10 Millionen Behandlungszyklen weltweit, davon könnte Merck/MSD einen zu verhandelnden Anteil für ein „European Purchase Agreement“ zur Verfügung stellen. Für die EU würden Wirkstoff, Arzneimittelformulierung und Verpackung innerhalb der EU und teilweise in Kanada erfolgen. Die Erstlieferungen würden eine Stabilität von 12-18 Monaten aufweisen.

Auf der abschließend präsentierten Folie wiederholte Merck/MSD seine Befürchtung, dass die Nachfrage nach Molnupiravir das Angebot für eine gewisse Zeit übersteigen könne.

Zusammenfassend wurden keine wesentlich neuen Informationen zur Wirksamkeit von Molnupiravir bei COVID-19 bei der heutigen Videopräsentation vorgestellt. Auch in dieser Präsentation äußerte Merck/MSD das Angebot für ein EU-weites Joint Procurement, das vermutlich aber erst Ende des Jahres relevant beliefert werden kann. Genauere Aussagen zum weiteren zeitlichen Ablauf wurden nicht präsentiert.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>
CC: 3 BfArM <3@bfarm.de>; 6 BfArM <6@bfarm.de>
Gesendet am: 21.04.2020 17:12:55
Betreff: Initiativbericht: "Fragen bezüglich des COVID-19 Botschaft Ungarn in Berlin"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Initiativbericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 21.04.2020

GESCHZ 3.01-2020-65522

Fragen bezüglich des COVID-19 von der Seite Botschaft von Ungarn in Berlin

Anlagen: -2-

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

Die beigelegte Anfrage der ungarischen Botschaft sowie die aufgrund der Dringlichkeit bereits versandte Antwort werden hiermit zur Kenntnis gegeben. Bezüglich der Frage der Beschaffung wurde seitens des BfArM an das BMG verwiesen.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Covid-19 <Covid-19@bfarm.de>
An: [REDACTED]@bfarm.de>
Gesendet am: 17.04.2020 08:36:19
Betreff: WG: Fragen bezüglich des COVID-19 von der Seite
Botschaft von Ungarn in Berlin

Von: [REDACTED]
Gesendet: Freitag, 17. April 2020 01:52
An: Covid-19
Cc: [REDACTED]
Betreff: Fragen bezüglich des COVID-19 von der Seite Botschaft von Ungarn in Berlin

An das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Sehr geehrte Damen und Herren,

von der Seite Botschaft von Ungarn in Berlin möchten wir die folgende Fragen bezüglich des COVID-19 an Sie stellen:

1. Hat das japanische Medikament AVIGAN eine Zulassung in Deutschland? Wenn nicht, wo steht das Zulassungsverfahren von AVIGAN in Deutschland?
2. Hat das chinesische Medikament FAVIPIRAVIR eine Zulassung in Deutschland? Wenn nicht, wo steht das Zulassungsverfahren von FAVIPIRAVIR in Deutschland?
3. Hat Deutschland das Medikament AVIGAN aus Japan bekommen oder von dort gekauft? Wenn ja, von welchem Hersteller oder Lieferant?
4. Hat Deutschland FAVIPIRAVIR aus China bekommen oder von dort gekauft? Wenn ja, von welchem Hersteller oder Lieferant?

Wir bedanken uns für Ihre Antworten im Voraus. Die Antworten möchten wir möglicherweise morgen (am Freitag) bekommen, es wäre sehr dringend für uns. Danke für Ihr Verständnis.

Falls eventuelle Fragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung.

[REDACTED]
Botschaftsrat
Attaché für Wissenschaft und Technologie
Botschaft von Ungarn in Berlin
Unter den Linden 76.
10117 Berlin

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
Web: <https://berlin.mfa.gov.hu/>
Twitter: <http://twitter.com/botschaftungarn>
Facebook: <https://fb.com/BotschaftUngarn>

Von:

CC:

Gesendet am:

Betreff:

[REDACTED]
<a[REDACTED]>; Covid-19
<Covid-19@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]

17.04.2020 20:54:55

WG: Fragen bezüglich des COVID-19 von der Seite
Botschaft von Ungarn in Berlin

Sehr geehrter [REDACTED],
vielen Dank für Ihre Anfrage, die wir wie folgt beantworten möchten:
In Deutschland gibt es momentan weder eine Zulassung noch einen Zulassungsantrag mit dem Wirkstoff Favipiravir. Bezüglich der Fragen zur Beschaffung verweisen wir an das Bundesministerium für Gesundheit, <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/>.
Mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]
Leitung/Head

Abteilung Zulassung 3/Division Licensing 3
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)/
Federal Institute for Drugs and Medical Devices

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn / Germany

[REDACTED]
Internet: www.bfarm.de

Von: [REDACTED]

Gesendet: Freitag, 17. April 2020 01:52

An: Covid-19 <Covid-19@bfarm.de>

Cc: [REDACTED]

Betreff: Fragen bezüglich des COVID-19 von der Seite Botschaft von Ungarn in Berlin

An das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Sehr geehrte Damen und Herren,

von der Seite Botschaft von Ungarn in Berlin möchten wir die folgende Fragen bezüglich des COVID-19 an Sie stellen:

1. Hat das japanische Medikament AVIGAN eine Zulassung in Deutschland? Wenn nicht, wo steht das Zulassungsverfahren von AVIGAN in Deutschland?
2. Hat das chinesische Medikament FAVIPIRAVIR eine Zulassung in Deutschland? Wenn nicht, wo steht das Zulassungsverfahren von FAVIPIRAVIR in Deutschland?
3. Hat Deutschland das Medikament AVIGAN aus Japan bekommen oder von dort gekauft? Wenn ja, von welchem Hersteller oder Lieferant?
4. Hat Deutschland FAVIPIRAVIR aus China bekommen oder von dort gekauft? Wenn ja, von welchem Hersteller oder Lieferant?

Wir bedanken uns für Ihre Antworten im Voraus. Die Antworten möchten wir möglicherweise morgen (am Freitag) bekommen, es wäre sehr dringend für uns. Danke für Ihr Verständnis.

Falls eventuelle Fragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung.

[REDACTED]

Botschaftsrat
Attaché für Wissenschaft und Technologie
Botschaft von Ungarn in Berlin
Unter den Linden 76.
10117 Berlin



Web: <https://berlin.mfa.gov.hu/>

Twitter: <http://twitter.com/botschaftungarn>

Facebook: <https://fb.com/BotschaftUngarn>



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 21.04.2020

GESCHZ 3.01-2020-65522

Fragen bezüglich des COVID-19 von der Seite Botschaft von Ungarn in Berlin

Anlagen: -2-

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

Die beigelegte Anfrage der ungarischen Botschaft sowie die aufgrund der Dringlichkeit bereits versandte Antwort werden hiermit zur Kenntnis gegeben. Bezüglich der Frage der Beschaffung wurde seitens des BfArM an das BMG verwiesen.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
CC: <1@bmg.bund.de>; <11@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>
Gesendet am: 19.07.2022 12:31:29
Betreff: Initiativbericht: ""Informal ETF Meeting" mit der Fa. Berlin
Cures zu BC007 bei Long-COVID"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Initiativbericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß

Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 19.07.2022

GESCHZ 10-2022-36774

Bericht aus dem "Informal ETF Meeting" mit der Fa. Berlin Cures zu einer geplanten klinischen Prüfung der Phase II/III mit BC007 bei Patienten mit Long-COVID

Initiativbericht

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

Wir berichten vom informellen Treffen der Emergency Task Force (ETF) der EMA mit der Fa. Berlin Cures am 14. Juli.

Die Fa. Berlin Cures bat um ein informelles ETF-Beratungsgespräch mit Vertretern der nationalen Behörden und der EMA, um eine geplante Klinische Phase II/III-Prüfung mit dem Wirkstoff BC 007 bei Patienten mit Long-COVID vorzustellen.

In der insgesamt 70-minütigen Videokonferenz präsentierte die Fa. Berlin Cures mit Unterstützung durch das Auftragsforschungsinstitut Parexel zunächst die Substanz BC 007, die bisherige Erkenntnis- und Datenlage zu BC 007 und das geplante Studienkonzept.

Die Fa. Berlin Cures wurde nach eigenen Angaben 2014 als Spin-Off der Charité und des Max-Dellbrück Center of Molecular Medicine in Berlin gegründet. BC 007 ist ein Oligonukleotid (15mer ssDNA Aptamer), das in der Lage sein soll bestimmte Autoantikörper gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR-AAb) zu binden und zu neutralisieren. BC 007 wurde ursprünglich als Antikoagulanz entwickelt und wird derzeit in einer Phase IIa-Studie in der Indikation chronische Herzinsuffizienz in Serbien klinisch geprüft. Eine Marktzulassung besteht nicht.

Da Autoantikörper gegen verschiedene G-Protein gekoppelte Rezeptoren bei einem Teil von Long-COVID Patienten nachweisbar sind, postuliert die Fa., dass eine Neutralisierung dieser Antikörper bei Long-COVID-Patienten mit nachweisbaren GPCR-AAb therapeutisch bei Long-COVID einsetzbar sein könnte. Im Rahmen eines nicht näher erläuterten Heilversuchs („named patient programme“) seien insgesamt 5 Long-COVID-Patienten mit BC 007 behandelt worden. Vier der fünf Behandelten hätten eine deutliche Besserung der Symptome und Lebensqualität bereits nach einer Infusion von BC 007 gezeigt¹. Weitere klinische Daten zu BC 007 bei Long-COVID liegen nicht vor.

Die vorgestellte geplante klinische Prüfung („BC 007 for Long-COVID“, BLOC-Study) ist als adaptive randomisierte doppelblinde, plazebo-kontrollierte multizentrische Phase II/III Prüfung konzipiert. Im 100 Patienten-umfassenden Phase II-Part soll nach einer Infusion des Prüfpräparats zunächst der Effekt nach 90 Tagen bei den 1:1 gegen Plazebo randomisierten Patienten ermittelt werden. Im zweiten Phase III-Part der Studie soll die Fallzahl dann auf bis zu 524 Personen erweitert werden. Non-Responder des ersten Parts (Verum wie Plazebo) sollen im zweiten Part eine offene Verum-Infusion erhalten. Als primäre Zielgröße zur Erfassung der Wirksamkeit ist eine Verbesserung auf der „Fatigue Symptomatic Severity Scale (FACIT-F)“ vorgesehen. Als sekundäre bzw. explorative Parameter sollen weitere Zielgrößen wie der GPCR-AAb neutralisierende Effekt, Einfluss auf kognitive Einschränkungen und Lebensqualität einschließlich Schlafverhalten untersucht werden.

Insgesamt wurde das vorgestellte Studienkonzept von den teilnehmenden Regulatoren der nationalen Zulassungsbehörden und der EMA kritisch bewertet, da es allen Beteiligten als eher unausgereift erschien. Zwar liegt eine Publikation einer Beobachtungsstudie zum FACIT-F Score bei Long-COVID-Patienten vor, die an ca. 200 Patienten zeigt, dass der FACIT-F-Score bei diesen Patienten deutlich reduziert ist, doch sind die klinische Aussagekraft einer Score-Änderung bei diesen Patienten noch vollkommen unklar. Neben der Unsicherheit in der Möglichkeit einer klinisch relevanten Effektbestimmung weist das Konzept weitere methodischen Schwächen auf, so dass der Fa. einheitlich empfohlen wurde, zunächst eine Phase IIa-Studie zum Nachweis eines generellen Proof-of-Concepts durchzuführen und diese Studie auch zu nutzen, um relevante Endpunkte und ein besseres Dosis-Konzept zu planen.

Aus Sicht der teilnehmenden BfArM-Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ist das vorgestellte Studienkonzept in der Tat stark verbesserungsbedürftig, allerdings ist das Grundkonzept der Neutralisierung von GPCR-AAb bei Long-COVID interessant und sollte weiter untersucht werden.

¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34869451/>

Aufgrund der unscharfen Krankheitsdefinition, der unklaren non-klinischen Erfolgsparameter und auch der anzunehmenden hohen Plazebo-Response-Rate sollte ein klinisches Entwicklungsprogramm daher sehr sorgfältig und unter Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden geplant werden.

Da dem BfArM die Substanz aus dem Genehmigungsverfahren der klinischen Prüfung der Phase I in Deutschland bereits bekannt ist und keine wesentlichen Bedenken gegen den grundsätzlichen Einsatz dieses Produktes in klinischen Prüfungen bestehen, wird das BfArM der Fa. Berlin Cures ein Fachgespräch über sein Innovationsbüro anbieten. In diesem könnte dann auch das weitere regulatorische Vorgehen diskutiert und weitere Beratungsmöglichkeiten zum Design und Endpunkten angeboten werden.



Prof. Dr. Karl Broich



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 19.07.2022

GESCHZ 10-2022-36774

Bericht aus dem "Informal ETF Meeting" mit der Fa. Berlin Cures zu einer geplanten klinischen Prüfung der Phase II/III mit BC007 bei Patienten mit Long-COVID

Initiativbericht

Berichtersteller/in:

Wir berichten vom informellen Treffen der Emergency Task Force (ETF) der EMA mit der Fa. Berlin Cures am 14. Juli.

Die Fa. Berlin Cures bat um ein informelles ETF-Beratungsgespräch mit Vertretern der nationalen Behörden und der EMA, um eine geplante Klinische Phase II/III-Prüfung mit dem Wirkstoff BC 007 bei Patienten mit Long-COVID vorzustellen.

In der insgesamt 70-minütigen Videokonferenz präsentierte die Fa. Berlin Cures mit Unterstützung durch das Auftragsforschungsinstitut Parexel zunächst die Substanz BC 007, die bisherige Erkenntnis- und Datenlage zu BC 007 und das geplante Studienkonzept.

Die Fa. Berlin Cures wurde nach eigenen Angaben 2014 als Spin-Off der Charité und des Max-Dellbrück Center of Molecular Medicine in Berlin gegründet. BC 007 ist ein Oligonukleotid (15mer ssDNA Aptamer), das in der Lage sein soll bestimmte Autoantikörper gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR-AAb) zu binden und zu neutralisieren. BC 007 wurde ursprünglich als Antikoagulanz entwickelt und wird derzeit in einer Phase IIa-Studie in der Indikation chronische Herzinsuffizienz in Serbien klinisch geprüft. Eine Marktzulassung besteht nicht.

Da Autoantikörper gegen verschiedene G-Protein gekoppelte Rezeptoren bei einem Teil von Long-COVID Patienten nachweisbar sind, postuliert die Fa., dass eine Neutralisierung dieser

Antikörper bei Long-COVID-Patienten mit nachweisbaren GPCR-AAb therapeutisch bei Long-COVID einsetzbar sein könnte. Im Rahmen eines nicht näher erläuterten Heilversuchs („named patient programme“) seien insgesamt 5 Long-COVID-Patienten mit BC 007 behandelt worden. Vier der fünf Behandelten hätten eine deutliche Besserung der Symptome und Lebensqualität bereits nach einer Infusion von BC 007 gezeigt¹. Weitere klinische Daten zu BC 007 bei Long-COVID liegen nicht vor.

Die vorgestellte geplante klinische Prüfung („BC 007 for Long-COVID“, BLOC-Study) ist als adaptive randomisierte doppelblinde, plazebo-kontrollierte multizentrische Phase II/III Prüfung konzipiert. Im 100 Patienten-umfassenden Phase II-Part soll nach einer Infusion des Prüfpräparats zunächst der Effekt nach 90 Tagen bei den 1:1 gegen Plazebo randomisierten Patienten ermittelt werden. Im zweiten Phase III-Part der Studie soll die Fallzahl dann auf bis zu 524 Personen erweitert werden. Non-Responder des ersten Parts (Verum wie Plazebo) sollen im zweiten Part eine offene Verum-Infusion erhalten. Als primäre Zielgröße zur Erfassung der Wirksamkeit ist eine Verbesserung auf der „Fatigue Symptomatic Severity Scale (FACIT-F)“ vorgesehen. Als sekundäre bzw. explorative Parameter sollen weitere Zielgrößen wie der GPCR-AAb neutralisierende Effekt, Einfluss auf kognitive Einschränkungen und Lebensqualität einschließlich Schlafverhalten untersucht werden.

Insgesamt wurde das vorgestellte Studienkonzept von den teilnehmenden Regulatoren der nationalen Zulassungsbehörden und der EMA kritisch bewertet, da es allen Beteiligten als eher unausgereift erschien. Zwar liegt eine Publikation einer Beobachtungsstudie zum FACIT-F Score bei Long-COVID-Patienten vor, die an ca. 200 Patienten zeigt, dass der FACIT-F-Score bei diesen Patienten deutlich reduziert ist, doch sind die klinische Aussagekraft einer Score-Änderung bei diesen Patienten noch vollkommen unklar. Neben der Unsicherheit in der Möglichkeit einer klinisch relevanten Effektbestimmung weist das Konzept weitere methodischen Schwächen auf, so dass der Fa. einheitlich empfohlen wurde, zunächst eine Phase IIa-Studie zum Nachweis eines generellen Proof-of-Concepts durchzuführen und diese Studie auch zu nutzen, um relevante Endpunkte und ein besseres Dosis-Konzept zu planen.

Aus Sicht der teilnehmenden BfArM-Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ist das vorgestellte Studienkonzept in der Tat stark verbesserungsbedürftig, allerdings ist das Grundkonzept der Neutralisierung von GPCR-AAb bei Long-COVID interessant und sollte weiter untersucht werden.

Aufgrund der unscharfen Krankheitsdefinition, der unklaren non-klinischen Erfolgsparameter und auch der anzunehmenden hohen Plazebo-Response-Rate sollte ein klinisches

¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34869451/>

Entwicklungsprogramm daher sehr sorgfältig und unter Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden geplant werden.

Da dem BfArM die Substanz aus dem Genehmigungsverfahren der klinischen Prüfung der Phase I in Deutschland bereits bekannt ist und keine wesentlichen Bedenken gegen den grundsätzlichen Einsatz dieses Produktes in klinischen Prüfungen bestehen, wird das BfArM der Fa. Berlin Cures ein Fachgespräch über sein Innovationsbüro anbieten. In diesem könnte dann auch das weitere regulatorische Vorgehen diskutiert und weitere Beratungsmöglichkeiten zum Design und Endpunkten angeboten werden.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Saskia.Kronberg@bfarm.de>
An: <1@bmg.bund.de>
3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de> [REDACTED]
CC: [REDACTED] 10 BfArM
<10@bfarm.de>
Gesendet am: 08.04.2021 07:59:05
Betreff: Initiativbericht: "Ivermectin als Corona-Therapeutikum"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Initiativbericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 08.04.2021

GESCHZ 33.02-2021-12547

Ivermectin als Corona-Therapeutikum

Ihre Zeichen und Nachricht vom: E-Mail von Herrn Reiß MdL vom 24.03.21

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Das BfArM schlägt vor, die Anfrage von MdL Reiß wie folgt zu beantworten:

Sehr geehrter Herr MdL Reiß,

in Ihrer Email vom 24.03.2021 bitten Sie uns den Einsatz von Ivermectin für aufgeschlossene Ärzte zu ermöglichen und Studien mit der Substanz zu unterstützen.

Wir möchten hier zunächst klarstellen, dass das BfArM den Einsatz von Ivermectin bei COVID-19 außerhalb von klinischen Studien nicht verboten hat. Der Einsatz von Ivermectin bei COVID-19 ist selbstverständlich weiter im Rahmen eines individuellen Heilversuches möglich.

Das BfArM rät auf Basis der derzeitigen Datenlage „lediglich“ von der Anwendung außerhalb von klinischen Studien ab und schließt sich damit der Einschätzung der Arbeitsgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut an. COVRIIN ordnet Ivermectin als „potentiell wirksamen Substanzen bisher ohne nachgewiesenen Nutzen in der Behandlung von COVID-19“ ein und bewertet die Datenlage zu Ivermectin mit „niedriger Evidenzgrad wg. zahlreicher methodischer Limitationen der bisherigen Studien“ und empfiehlt den „Einsatz zur Therapie oder Prophylaxe nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien“.

Basis dieser Einschätzung ist, dass die bisherigen bekannten Ergebnisse mehrerer randomisierter Studien und retrospektiver Kohortenstudien zur Ivermectin-Anwendung bei Patienten mit COVID-19 teilweise konträre Ergebnisse berichten. Einige klinische Studien zeigten keinen Nutzen oder eine Verschlechterung der Krankheit nach der Anwendung von Ivermectin, während andere über einen Vorteil von Ivermectin berichteten. Selbstverständlich beobachten wir die Entwicklungen rund um Ivermectin engmaschig.

Die meisten der bisher beschriebenen Studien, weisen jedoch unvollständige Informationen und erhebliche methodische Einschränkungen auf, die es schwierig machen, häufige Ursachen für Verzerrungen auszuschließen. Zu den fehlenden Informationen und Einschränkungen gehören die folgenden:

- Stichprobengröße zu klein
- unterschiedliche Dosierungen und Schemata von Ivermectin
- mangelnde Verblindung.
- verschiedene Begleitmedikamente (z. B. Doxycyclin, Hydroxychloroquin, Azithromycin, Zink, Kortikosteroide).
- Schweregrad von COVID-19 der Studienteilnehmer nicht (gut) beschrieben.
- Messgrößen für die Studienergebnisse nicht klar definiert.

In verschiedenen Publikationen, unter anderem der "Frontline COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC)", wurden in Reviews diese mangelhaften Studien zusammengefasst und ausgewertet. Hierdurch verbessert sich die Aussagekraft des Studienergebnisses jedoch nicht. Methodisch schlecht designte und/oder durchgeführte Studien liefern leider keinen wesentlichen Beitrag für einen Evidenzgewinn. Weiterhin ist ein Großteil der Studien zu Ivermectin bisher nicht veröffentlicht oder nur als ungeprüfte Vorveröffentlichung („Preprint“) publiziert worden. Weiterhin unterscheiden sich die Studien teils erheblich hinsichtlich der Vergleichstherapien, der Dosierungen von Ivermectin sowie der Dauer der Anwendung (Einzelanwendung vs. Mehrfachanwendung).

Das BfArM sieht daher die Wirksamkeit von Ivermectin auf Basis der vorliegenden Daten sowohl für die Prophylaxe als auch die Therapie von COVID-19 zum aktuellen Zeitpunkt als nicht hinreichend belegt an.

Sie schreiben, dass Ivermectin in den USA seit Mitte Januar als Therapieoption gelistet ist. Uns ist unklar auf welcher Basis sie zu diesem Schluss kommen. Aus unserer Sicht unterscheidet sich die Situation nicht zu der in Deutschland. Auch die US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (FDA) rät derzeit von einer Einnahme von Ivermectin zur Behandlung von COVID-19 ab (<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-frequently-asked-questions>).

Das National Institute of Health (NIH) der USA hat im Januar 2021 lediglich seine Therapiehinweise zu Ivermectin überarbeitet und schlussfolgert, dass unzureichende Daten sowohl für als auch gegen den Einsatz von Ivermectin bei COVID-19 vorhanden wären. Das NIH hat damit seine bis Januar 2021 geltende negative Empfehlung gegen eine Anwendung von Ivermectin bei COVID-19 durch eine neutralere Empfehlung ersetzt. Das NIH hält ebenso wie das BfArM weiterhin Ergebnisse aus guten klinischen Studien für nötig, um die Rolle von Ivermectin bei der Behandlung von COVID-19 zu klären (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>).

Am vergangenen Montag, 22. März 2021 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) eine Stellungnahme zur Anwendung von Ivermectin bei COVID-19 veröffentlicht. Auch die EMA kommt nach Sichtung der Gesamtheit der Daten zu dem Schluss, dass Ivermectin zur Prophylaxe oder Therapie von COVID-19 nicht außerhalb von klinischen Studien angewendet werden sollte (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials>).

Die vorgenannten Bewertungen zeigen aus Sicht des BfArMs eindeutig, dass unzureichende Evidenz für die Wirksamkeit von Ivermectin bei COVID-19 vorliegt und dass weitere Daten aus klinischen Studien notwendig sind.

Das BfArM ist daher sehr an qualitativ hochwertiger Evidenz aus klinischen Studien zur Anwendung von Ivermectin bei COVID-19 interessiert und steht der Durchführung einer Studie mit Ivermectin bei COVID-19 aufgeschlossen gegenüber. Bisher wurde noch kein Antrag auf Genehmigung einer Studie mit Ivermectin Deutschland eingereicht. Wie im Schreiben an Hr. Rupprecht mitgeteilt, befindet sich das BfArM derzeit mit der Firma Infectopharm, einem deutschen Zulassungsinhaber für orales Ivermectin, im fachlichen Austausch und berät sowohl zu Verfahrensschritten als auch zu Design und Durchführung einer geeigneten Studie.

Das Vorgehen ist hierbei eng mit dem Bundesministerium für Gesundheit abgestimmt. Weiterhin steht jeder Firma das Beratungsangebot des BfArM offen. Das BfArM berät bei Anträgen mit COVID-19 Bezug kostenfrei und zeitnah. Finanzielle Förderung für die Durchführung von Studien liegt hingegen nicht im Aufgabenbereichs des BfArM.

i.v. K. Broich

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Tobias Reiß MdL
An: Leitung
1@bmg.bund.de; mb@bmg.bund.de; mb@bmbf.bund.de;
CC: Klaus Holetschek; bernd.sibler@stmwk.bayern.de; Albert
Rupprecht; MdB Emmi Zeulner; Bernhard Seidenath; Thomas
Kreuzer; Tanja Knieler; Schauder, Dr.
Gesendet am: 23.03.2021 19:16:19
Betreff: Ivermectin als Corona-Therapeutikum

Sehr geehrter Herr Präsident Prof. Dr. Broich,

ich darf auf Ihr Schreiben an meinen Bundestagskollegen Albert Rupprecht vom 05. März 2021 zum Einsatz von Ivermectin als Corona-Therapeutikum zurückkommen.

Kollege Rupprecht hat mir Ihr Schreiben zur Information übermittelt, nachdem ich mich seit Mitte Januar intensiv mit dieser Frage beschäftige und ihn um Kontaktaufnahme zu Ihnen gebeten hatte.

Sie schreiben, die vorläufigen Daten zu Ivermectin zur Prophylaxe und Therapie von COVID-19 sind dem BfArM und anderen europäischen Zulassungsbehörden und Expertenkreisen wie z.B. der STAKOB sehr gut bekannt.

Allerdings sehen Sie alle auf Basis dieser vorliegenden Daten aktuell die Wirksamkeit als nicht hinreichend belegt an. Die Ergebnisse größerer klinischer Studien müssen abgewartet oder in einer ausreichend großen, gut designten Studie nachgewiesen werden.

Sehr geehrter Herr Präsident,

diese Haltung der zuständigen Bundesoberbehörde ist für mich angesichts einer Jahrhundertkrise mit täglich sterbenden Patienten nicht nachvollziehbar.

Die Rückmeldungen, die ich von Medizinern verschiedener Fachrichtungen und Einsatzbereiche bis hin zu Spitzenwissenschaftlern der Charité in den letzten Wochen erhalten habe, lassen diese abwartende Haltung m.E. nicht zu.

Frau Prof. Claudia Spies, Chef-Anästhesistin der Charité und Mitglied der Leopoldina war bereits bei erster Kontaktaufnahme aufgeschlossen und hat sofort eine Videokonferenz u.a. mit Herrn Prof. Frank Wagner von der Charité Research Organisation organisiert. Frau Prof. Spies äußerte in diesen Gesprächen, Ivermectin könne eine Option sein und beim vorliegenden Pathomechanismus funktionieren. Das müsse zumindest in Studien geklärt werden.

Weitere Experten, wie Prof. Abdulgabar Salama von der Charité oder Ärzte des Klinikums der Barmherzigen Brüder in München, die Ivermectin und das FLCCC-Protokoll anwenden, erklärten, der Wirkmechanismus sei klar, es könne verhindert werden, dass das Virus andockt, in die Zelle eindringt oder gar in den Zellkern importiert werde. Die Virusreplikation werde in einer frühen Phase verhindert, aber auch in der späteren

inflammatorischen Phase sei eine positive Wirkung zu erwarten.

Das beigefügte Statement zur Etablierung eines ambulanten Behandlungsschemas wurde von Leitenden Oberärzten zweier COVID-19-Intensivstationen in Bayern gemeinsam mit Prof. Salama erarbeitet. Es erschließt sich mir im Hinblick auf diese fachlichen Schilderungen nicht, warum der Einsatz von Ivermectin in Deutschland nicht mit mehr Tempo vorangebracht wird.

In der letzten Videokonferenz äußerte ein in Studienfragen sehr erfahrener Teilnehmer, wir seien in Deutschland in unseren Strukturen gefangen und zu keinerlei Pragmatismus in der Lage.

Das BfArM nehme die Bewertung ausschließlich „von der Sicherheitsseite her“ vor und sei nicht auf die aktuelle Notsituation eingestellt. Es sei die Frage zu stellen, was ist denn, wenn wir das Mittel nicht zur Verfügung stellen?!

Diese Frage wird in der beigefügten Ausarbeitung sehr eindeutig beantwortet: Für den ambulanten Bereich, für die Frühphase einer Infektion steht praktisch nichts zur Verfügung.

Wie drückte es ein Arzt einer COVID-Intensivstation brutal aus: Wir lassen die Menschen zuhause liegen bis sie blau anlaufen und nehmen sie dann in die Klinik auf.

Ich frage Sie: Ist das ethisch vertretbar?

Warum kann ein Arzt in einem Heilversuch nach individueller Nutzen-Risiko-Abschätzung das Medikament nicht jetzt schon einsetzen, ohne mit Kosten und Haftung völlig alleine gelassen zu werden?

Wir erarbeiten derzeit unter Federführung der Charité Research Organisation ein Studienprotokoll (siehe Anlage), weil alle beteiligten Wissenschaftler natürlich zumindest den in Deutschland bestehenden Konsens, Ivermectin „im Rahmen klinischer Studien“ einzusetzen, umsetzen wollen. Die Uni-Klinik in Würzburg wäre mit der vom BMBF geförderten Forschungsgemeinschaft für Allgemeinmedizin „BayFoNet“ grundsätzlich zur Mitarbeit bereit.

Ich frage mich nur, warum ich hier die Initiative ergreifen muss und warum das nicht von höchster Stelle vorangebracht wird. In den USA ist der Wirkstoff seit Mitte Januar als Therapieoption gelistet. Warum in Deutschland nicht?

In Afrika wird Ivermectin in der vom BMBF maßgeblich geförderten ANTICOV-Studie eingesetzt. Ist Ihnen das bekannt? Angeblich wurde im Bundestag von der Bundesregierung festgestellt, dass es keine vom Bund geförderte Ivermectin-Studie gebe.

Ich bitte Sie, dringend mit der Studienleiterin Frau Dr. Nathalie Strub-Wourgaft von dndi.org Kontakt aufzunehmen. Meines Wissens ist sie sehr zuversichtlich und erwartet, dass die WHO Ivermectin demnächst empfehlen wird.

Es handelt sich bei Ivermectin um ein Medikament, für dessen Entwicklung der Nobelpreis

vergeben wurde und das seit Jahrzehnten ohne nennenswerte Nebenwirkungen verabreicht wird und wir sind nicht in der Lage, dessen Wirkung bei Covid-19 zu testen? Das verstehen die Menschen nicht. Ich auch nicht.

Unser Ministerpräsident betont im Zusammenhang mit der großen Herausforderung durch die Corona-Pandemie immer wieder, dass jedes Leben zählt. Das kann ohne Therapiemöglichkeiten nicht gelingen.

Ich bitte Sie, das BMG und das BMBF daher ebenso herzlich wie dringend, den Einsatz von Ivermectin für aufgeschlossene Ärzte sofort zu ermöglichen und eine unverzüglich durchzuführende Studie mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln und Möglichkeiten zu unterstützen.

Mit freundlichen Grüßen
Tobias Reiß

Bayerischer Landtag
Abgeordneter Tobias Reiß
Stellvertretender Vorsitzender und
Parlamentarischer Geschäftsführer der CSU-Fraktion

ACHTUNG - NEUE ADRESSE:

Heimatbüro Tobias Reiß



Etablierung eines Behandlungsschemas für ambulante Patienten mit Covid-19 Erkrankung

- Oberstes Ziel muss immer sein, die Bevölkerung vor Schaden zu bewahren.
- In der derzeitigen weltweiten Corona-Pandemie steht unsere bisherige Strategie auf nur 4, zum Teil sehr unsicheren, Säulen:
 1. **Hygienekonzept und Maskenpflicht** (Diese Maßnahmen sind nur teilweise wirksam gegen Corona-Infektionen)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015206/>
 2. **Testung** (jetzt schneller, einfacher) ist wichtig, da die meisten Infizierten symptomlos und deshalb auch mobil sind. Von diesen geht offensichtlich eine größere Infektionsgefahr aus. Infizierte und kranke Menschen sollten freiwillig zu Hause bleiben. Es muss jedoch betont werden, dass falschpositive und -negative Testungen vorkommen. Somit ist diese Maßnahme nur bedingt wirksam.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33537322/>,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33636148/>
 3. **Impfung** als zentrale und wichtigste Prophylaxe, wobei eine langfristige Immunität durch Impfung nicht gesichert ist, darüber hinaus sind Impfungen mit kurz- und langfristigen Nebenwirkungen assoziiert.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33721697/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33629336/>
 4. **stationäre Behandlung** im Krankenhaus bzw. auf der Intensivstation bei schwerer Erkrankung (Dexamethason, Remdesivir, Antikörper, Beatmungsgeräte etc.)
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-0011_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-02.pdf

Es **fehlt** eine weitere wichtige Kernsäule (5. Säule), nämlich eine **ambulante Behandlungsoption** für erkrankte Patienten.

Hierfür gibt es bis dato außer fiebersenkenden Schmerzmitteln keinerlei Empfehlungen für die behandelnden Ärzte. **Ohne ambulante Behandlung kann eine schwere Erkrankung und stationäre Behandlung und damit eine Überlastung der Intensivstationen nicht verhindert werden.**

- Es sollen die Krankenhäuser und Intensivstationen vor Überlastung geschützt und Kapazitätsengpässe verhindert werden, zumal die Belastung der Krankenhäuser bzw. Intensivstationen als die zentrale Begründung für den Lockdown dargestellt wird.
- Es ist unverständlich und beschämend, dass die einzige Empfehlung aus ärztlicher Sicht für infizierte Patienten die Quarantäne sein soll und abzuwarten, ob sich ein schwerer Krankheitsverlauf einstellt. Falls es in dieser Zeit zu einer COVID-19 Erkrankung kommen sollte, wird die Einweisung ins Krankenhaus unumgänglich.

Es muss versucht werden, während der Quarantänezeit einen schweren Verlauf mit allen Mitteln zu verhindern, um die Kapazitäten der Krankenhäuser nicht zu überlasten.

Es ist auch wichtig, betroffenen Personen eine therapeutische Perspektive zu geben und ihnen damit die Angst zu nehmen.

- Es gibt ein von namhaften Experten wissenschaftlich belegtes und von ihnen seit Monaten angewandtes orales Behandlungsschema für die frühe ambulante Phase von infizierten Patienten.

Dieses besteht aus Vitamin C, Vitamin D, Zink und zusätzlich neuerdings im Rahmen von Studien oder als off-label-use das Medikament Ivermectin.

Diese Medikamente wirken über verschiedene Mechanismen antiviral und antientzündlich. Sie sind seit vielen Jahren für andere Indikationen zugelassen und im Einsatz, sind kostengünstig, oral einnehmbar, gelten als sichere Wirkstoffe und haben ein günstiges Risiko-Nutzen-Profil. Sie sind sowohl zur **Prophylaxe** als auch im **frühen Krankheits-Stadium** geeignet.

Es ist notwendig, ein solches Behandlungsschema auch in Deutschland zu etablieren. In diesem Zusammenhang muss interdisziplinär geklärt werden, ob mögliche Interaktionen zu anderen Medikamenten bestehen. Dieses Therapie-Set sollte offiziell verordnungs- und erstattungsfähig sein.

Vit-C und Covid-19:

<https://c19vitaminc.com/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7481539/> - CR20

Vitamin D:

Vitamin D ist immunologisch wirksam und ein Mangel ist bei vielen Patienten nachweisbar.

(Studie Uni Heidelberg)

<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/9/2757>

<https://vdmata.com/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33409846/>

Zink und Covid-19:

<https://c19zinc.com/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458149/>

Ivermectin

Die epidemiologischen und klinischen Daten zeigten bereits im Frühjahr 2020, dass Ivermectin möglicherweise eine bedeutende Rolle bei dieser Infektion spielen könnte. Es handelt sich um ein synthetisches Derivat des natürlichen Produkts Avermectin des *Streptomyces avermitilis*. Das Mittel wurde bereits 1981 für die Behandlung im Tierbereich zugelassen. Kurz danach, im Jahre 1987 wurde es auch zur Behandlung der Onchocerciasis (river blindness) zugelassen. Inzwischen wird Ivermectin bei zahlreichen parasitären Infektionen des Magen- Darmtraktes, Malaria, Trypanosomiasis, Läusen, Milben, Leishmaniasis und Würmern verwendet. Es zeigt

antivirale, antibakterielle und antikarzinogene Wirkung. Im Rahmen der klassischen Behandlung entwickelten behandelte Schwangere keine Komplikationen.

Für die Entdeckung dieses Medikamentes wurde der Nobelpreis für Physiologie und Medizin 2015 zugeteilt. Ivermectin zählt zu den meist verwendeten Antibiotika im Tier- und Humanbereich weltweit und gehört zu den essenziell verwendeten Medikamenten der WHO.

Die antivirale Wirkung beruht auf mehreren und zum Teil unbekannten Mechanismen. Die Wirkung gegen SARS-COV-2 wurde zunächst experimentell im April 2020 demonstriert. Es wurde gezeigt, dass die Gabe von Ivermectin zu mit SARS-COV-2 infizierten Zellen zu einer 5000-fachen Reduktion der Virusvermehrung im Vergleich zur Kontrolle führte. Anhand dieser Tatsachen wurde das Mittel zur Prophylaxe und Behandlung von SARS-COV-2 - Infektionen in verschiedenen Ländern eingesetzt. Die bisher publizierten Daten sind sehr ermutigend und zeigen eindeutig eine signifikante prophylaktische und therapeutische Wirkung sowie eine Reduktion der Mortalität. Diese Ergebnisse wurden auch durch Metaanalysen bestätigt.

Zur Zeit sind weltweit mehr als 60 laufende Studien registriert. Da es sich bereits bei diesen um Phase II und III Studien handelt, werden baldige Publikation erwartet.

Nur wenige Krankenhäuser, wie z.B. ARDS Zentrum Nymphenburg (Klinikum Barmherzige Brüder München) arbeiten nach dem FLCCC Schema.

<https://covid19criticalcare.com/>

<https://www.barmherzige-muenchen.de/medien/meldungen/artikel/global-partner-flccc-alliance-1271.html>

In verschiedenen Metaanalysen, z.B. von **Dr. Hill im Auftrag der WHO** oder von Frau **Tess Lawrie von Researchgate** wurde ein positiver Effekt beschrieben, es gab die Empfehlung den Einsatz von Ivermectin zu befürworten und weitere Studien durchzuführen.

[https://www.researchgate.net/publication/348610643_Meta-](https://www.researchgate.net/publication/348610643_Meta-analysis_of_randomized_trials_of_ivermectin_to_treat_SARS-CoV-2_infection)

[analysis_of_randomized_trials_of_ivermectin_to_treat_SARS-CoV-2_infection](https://www.researchgate.net/publication/348610643_Meta-analysis_of_randomized_trials_of_ivermectin_to_treat_SARS-CoV-2_infection)

<https://c19ivermectin.com/lawrie.html>

Eine realtime Metaanalyse bringt zusammenfassend positive Ergebnisse:

<https://ivmmeta.com/>

- Eine vorher schon im Lancet veröffentlichte Placebo kontrollierte Studie aus Navarra/Spanien erbrachte ebenso keine signifikante Wirkung von Ivermectin.

Obwohl hier am Tag 4 eine 7-fach und am Tag 7 eine bis zu 17-fach geringere Viruslast im Blut nachweisbar war. Somit sind die Patienten nur eine kürzere Zeit infektiös und weniger krank. Die Dauer der Geruchs- und Geschmacksstörung wurde halbiert und die Dauer von Husten und der resultierenden Aerosolfreisetzung um 30 % verringert. Mathematisch war die Studie zwar nicht signifikant, es ergab sich aber trotzdem eine positive Wirkung.

[https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30464-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30464-8/fulltext)

https://www.eurekalert.org/pub_releases/2021-01/bifg-act011421.php

- Die neusten Studien hierzu kommen aus Israel von Prof. Schwarz/Sheba medical Center: Die Ergebnisse liegen bisher leider nur als Videopräsentation vor, die

Veröffentlichung kommt erst noch, es sind laut dieses anerkannten Experten eine signifikant kürzere Viruslast, eine geringere Symptombdauer und weniger Krankenhauseinweisungen zu verzeichnen.

<https://trialsitenews.com/randomized-double-blinded-clinical-trial-at-sheba-medical-center-ivermectin-materially-reduces-covid-19-viral-shedding/>
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04429711>

- Aus Bulgarien wird auf der Website Trialsite-news von einer weiteren Studie berichtet, auch hier fehlt noch das Peer-review: Die Viruseliminierung war im PCR-Test beschleunigt, es fand sich eine deutliche Besserung des klinischen Zustands der Patienten und erbrachte eine Verbesserung der Entzündungsparameter.
<https://trialsitenews.com/bulgarian-randomized-double-blind-placebo-controlled-ivermectin-study-shows-positive-results-against-covid-19/>
- Die BIRD Organisation (British Ivermectin Recommendation Development) spricht sich am 20.02.2021 entsprechend der aktuellen Datenlage für eine Empfehlung aus.
https://b3d2650e-e929-4448-a527-4eeb59304c7f.filesusr.com/ugd/593c4f_1324461135c749dab73ed7c71e47d316.pdf
- Die vor kurzem publizierte Studie in JAMA und im deutschen Ärzteblatt wird als Beweis gegen die Wirkung von Ivermectin angeführt, ist jedoch nachweislich mit wesentlichen Limitationen verbunden und kann aus wissenschaftlicher Sicht nicht anerkannt werden. Die Studie weist signifikante Mängel auf.

Teilen der Placebogruppe wurde "aus Versehen" ebenfalls Ivermectin verabreicht. Zwar wurden 76 Personen daraufhin aus der Placebogruppe ausgeschlossen, dennoch haben mit hoher Wahrscheinlichkeit zahlreiche weitere Personen "aus Versehen" ebenfalls Ivermectin erhalten. Die Placebogruppe schnitt entsprechend in einem Punkt (deterioration) 5x besser ab, als es statistisch für sie zu erwarten war.

Die Autoren haben die Ivermectin-Gruppe angewiesen, das Medikament auf leeren Magen zu nehmen, was die Aufnahme hemmt. 200 ug/kg Ivermectin auf leeren Magen führen zu einer Konzentration im Lungengewebe von 180 ug/g; dieselbe Menge zu einer Mahlzeit führt zu einer 2,5x erhöhten Konzentration von 450 ug/g. So kommt es zu einer Aufnahme von weniger als der Hälfte der im Protokoll angegebenen Dosis.

Die Autoren haben lediglich 5 Tage behandelt, die Symptomresolution jedoch erst nach 21 Tagen bei einer jungen, schnell selbstheilenden Kohorte gemessen. Das führt zu einem Lenticular-Effekt.

Die Autoren behaupten, ihre sei die erste random-Studie mit Peer Review. Das ist falsch. Es gibt bereits 7 random-Studien und 18 Studien mit Peer Review zu Ivermectin, die eine signifikant positive Wirkung bestätigen.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389>
<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/121789/COVID-19-Ivermectin-scheitert-in-klinischer-Studie-in-Lateinamerika>

- Es sind viele Studien bzgl. Ivermectin registriert, zum Teil sind diese sehr heterogen und schwierig zu vergleichen oder einige noch nicht wissenschaftlich in einem peer-reviewed Journal überprüft oder veröffentlicht worden.

- Von unseren Fachgremien RKI, AWMF, Covrin oder dem BfArM wurde bzgl. des Einsatzes von Ivermectin auf fehlende sogenannte „gute Studien“ (randomisiert, doppelblind und Placebo kontrolliert) verwiesen.
- Wenn diese Fachgremien und die Behörden fehlende Studien, Datenauswertungen und peer-review Verfahren als Begründung für ihre derzeit ablehnende Haltung anführen, dann sind wir es der Bevölkerung schuldig, für Klarheit zu sorgen, keine unnötige Zeit zu verlieren und nicht den Tod von Menschen zu riskieren.

Deshalb bestehen folgende Fragen:

1. Wurden unabhängige Studien an deutschen Universitäten in Auftrag gegeben? Wenn ja, an welcher Universität laufen diese und welche Ergebnisse wurden erzielt? Wenn nein, warum wurde hier nicht schon längst reagiert, um endlich Klarheit zu erzielen?
 2. Um die Zeit bis zum Studien-Abschluss (ca. ein Jahr) zu überbrücken, wäre es sinnvoll, bei den bereits fertigen Studien die fehlenden wissenschaftlichen Begutachtungen und Kontrollen (= peer review) durch renommierte Wissenschaftler der deutschen Universitäten durchführen zu lassen. Da die Experten in den Gremien wissen, worauf es in der Begutachtung ankommt, können sie die wissenschaftliche Überprüfung auch selbst übernehmen, mithelfen und kostbare Zeit einsparen. Dies müsste staatlich forciert in die Wege geleitet und finanziell unterstützt werden. Warum wird das unterlassen?
 3. Kann sich Deutschland guten Gewissens aus der Verantwortung ziehen, eine aktive Mithilfe bei der wissenschaftlichen Aufarbeitung missen lassen und auf die Einschätzung und Empfehlung der restlichen Welt warten?
 4. Welche Erfahrungen haben Tschechien und die Slowakei gemacht, bei denen Ivermectin seit einiger Zeit bereits im Einsatz ist? Wurde schon Kontakt zu den EU-Nachbarländern aufgenommen, um sich auszutauschen? Wenn nein, warum nicht?
- In der aktuellen S3 Leitlinie 02/2021 wird Ivermectin nur im Rahmen von Studien empfohlen, die amerikanische Gesundheitsbehörde NIH hat den Empfehlungsgrad aktuell angepasst und die Empfehlung „weder für noch dagegen“ gegeben, d.h. sie überlässt die Entscheidung den behandelnden Ärzten.

Dieser kleine Unterschied im Empfehlungsgrad ist für den behandelnden Arzt wichtig, ob er laut Leitlinie ein Medikament nur im Rahmen von klinischen Studien einsetzen soll oder ob es ihm freigestellt ist, das Medikament nach vorheriger Aufklärung zu verabreichen und selber Erfahrungen zu sammeln.

Warum können die deutschen Gremien dem Beispiel des NIH nicht folgen?

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>

- Erfreulicherweise wird Ivermectin im neuesten Bericht „Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut“ erwähnt, es darf jedoch „zur Therapie oder Prophylaxe nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien“ eingesetzt werden.
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?__blob=publicationFile

- Es ist bei der Interpretation von Leitlinien zu beachten, dass diese nur Momentaufnahmen darstellen und den aktuellen Wissensstand wiedergeben. Diese werden stetig angepasst und auch verändert. Zum Beispiel:
 - Die erste Leitlinie zu COVID-19 (Frühjahr 2020) hat kein Kortison empfohlen, aktuell ist Dexamethason eines der wenigen in Studien positiv bewertete Mittel bei Patienten mit Sauerstoffmangel.
 - Es wurde damals eine möglichst frühe Intubation empfohlen, aktuell wird zur Atemunterstützung ein Vorgehen mittels Stufenschema als indiziert angesehen. Die Intubation und invasive Beatmung soll möglichst vermieden werden.
 - Obduktionen sollten wegen des erhöhten Infektionsrisikos unterlassen werden. Prof. Püschl / Uni Hamburg hat sich darüber hinweggesetzt und wesentliche Erkenntnisse errungen, z.B. das hohe Thromboembolie-Vorkommen.
 - Remdesivir wurde nach einer multizentrischen Studie vom Hersteller durch die europäische Arzneimittelbehörde als eines der wenigen Medikamente für die COVID-19 Behandlung zugelassen und hat nach aktueller Datenlage in der S3 Leitlinie weder eine Empfehlung für noch gegen eine Therapie.
 - Von BM Spahn wurden für 400 Mio € monoklonale Antikörper angeschafft, obwohl diese laut S3 Leitlinie im stationären Bereich nicht eingesetzt werden sollen.

Laut COVRIIN-Empfehlung soll die Gabe von monoklonalen Antikörpern nur als individueller Heilversuch in der Frühphase, möglichst innerhalb von 3 Tagen nach positivem PCR-Test und nicht später als 7 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden. Die Gabe ist nur i.v. möglich und soll unter engmaschiger klinischer Kontrolle angewendet werden. Dies ist ambulant kaum umsetzbar und für stationäre Patienten kommt die Option gemäß o.g. Empfehlung zu spät.

Warum ist für diese kaum umsetzbare Therapieoption so viel Geld ausgegeben worden?

Es wurde von BM Spahn als nationale Reserve, für den „Fall der Fälle“ begründet.

Die Angaben über neutralisierende Antikörper bei COVID-19 sind erfolgversprechend. Es muss jedoch betont werden, dass die bisherigen klinischen Daten keine klare und sichere Schlussfolgerung über deren klinischen Einsatz erlauben. Es laufen weltweit sehr viele Studien, die noch nicht beendet sind. Die Anwendung solcher Antikörper ist mit offenen Fragen und Schwierigkeiten verbunden:

- 1) Die Anwendung spezifischer monoklonaler Antikörper ist offensichtlich nicht ausreichend für die Eliminierung aller Viren und kann somit zu neuen Mutationen führen, daher

- 2) sollten möglicherweise mehrere Antikörper (Coctailantikörper) verwendet werden, um einen sicheren Therapieeffekt zu erzielen.
- 3) Die Wirksamkeit der Antikörper ist sehr kurz und die Dauer der viralen Replikation beträgt 5 bis 7 Tage. Somit ist eine langfristige Immunität, wie bei einer Vakzinierung nicht gewährleistet.
- 4) Die Herstellung von solchen therapeutischen monoklonaren Antikörpern und deren klinischer Anwendung ist extrem kostenintensiv.
- 5) Es ist noch nicht vorauszusehen, wann und welche Antikörper flächendeckend verfügbar werden.
- 6) Die Erfahrung mit neutralisierenden Antikörpern durch die Verwendung von Konvaleszenzplasma, welche sogar Immunantikörper enthalten, zeigt keine signifikante Effektivität.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33427370/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32134278/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332778/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33167401/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33378357/>

Wo ist die nationale Reserve des deutlich günstigeren und ambulant einsetzbaren Ivermectins, um es auch vorrätig zu haben, wenn die Datenlage eindeutiger geworden ist?

Österreich hat bereits einen nationalen Ausfuhrstopp von Ivermectin verfügt.

- Es existiert ein enormes Ungleichgewicht in der Priorisierung und Zuteilung von Fördergeldern (Verhältnis 1 / 10).

Impfstoffforschung und –entwicklung

2020 594 Mio €

2021 511 Mio €

Medikamentenforschung und-entwicklung

2020 45 Mio €

2021 50 Mio €

- Stellungnahme der Kontextwochenzeitung:
<https://www.kontextwochenzeitung.de/politik/518/forschung-fehlanzeige-7352.html>

STUDIENSYNOPSE

Prüfplantitel	Eine randomisierte, kontrollierte doppelt-verblindete Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Ivermectin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer SAR-CoV-2 Infektion in der frühen ambulanten Behandlung
Prüfsubstanz:	Ivermectin 3 mg Tabletten (Scarbioral® von Infectopharm)
Phase der klinischen Prüfung:	IIB
Rationale:	SARS-CoV-2 ist ein neuartiges Coronavirus, das die Erkrankung COVID-19 (Coronavirus disease 2019) auslöst. Erstmals trat es im Dezember 2019 in der Metropole Wuhan, China, auf und führte binnen kurzer Zeit zu einer globalen Pandemie. Der klinische Verlauf der Erkrankung ist unspezifisch und reicht von milden Symptomen (z.B. trockener Husten, Fieber) bis hin zu schweren Pneumonien mit Lungenversagen und Tod. Derzeit wird mit Hochdruck an der Erforschung von Medikamenten für die Behandlung einer SARS-CoV-2-Infektion gearbeitet. Besonders vielversprechend sind bereits für andere Indikationen erprobte Medikamente, wie das in dieser Studie geplante Medikament Ivermectin. Ivermectin ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Avermectine, der zur peroralen Behandlung parasitärer Erkrankungen eingesetzt wird. Die Effekte beruhen auf der Bindung an Glutamat-gesteuerte Chloridkanäle, die in den Nerven- und Muskelzellen von Invertebraten vorkommen. Dies führt zu einer Erhöhung der Membranpermeabilität für Chloridionen und in der Folge zur Hyperpolarisation der Nerven- oder Muskelzelle, was zur Lähmung und zum Tod der Parasiten führt. Ivermectin ist ein Gemisch der zwei Ivermectin-Komponenten H₂B_{1a} und H₂B_{1b}. In-vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass Ivermectin das Wachstum von SARS-CoV-2 in der Zellkultur stoppt. Ivermectin wirkt primär auf die Importine (IMP) $\alpha/\beta 1$. Diese intrazellulären Schlüsselproteine werden von den Viren zur Verstärkung der Infektion benutzt, indem die antivirale Immunantwort des Wirtes unterdrückt wird (Jans et al. 2020). In Tiermodellen konnten auch antiinflammatorische Effekt gezeigt werden (Chung et al. 2020 und Ebadi et al. 2020, beide Lit-Stellen aus RKI Empfehlung) Es laufen derzeit zahlreiche klinische Studien, um den Nutzen von Ivermectin in der Behandlung und Prävention von COVID-19 zu untersuchen. Eine Übersicht über die Datenlage ist in der Metaanalyse von Hill et al. (2021, preliminary, not undergone peer review) zu finden. Aufgrund zahlreicher methodischer Limitationen der bisherigen Studien wird der Einsatz von Ivermectin nur im Rahmen von klinischen Studien empfohlen (Fachgruppe COVRIIN am RKI, 23.02.2021).

In dieser randomisierten, kontrollierten doppelt-verblindeten Parallelgruppenstudie wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ivermectin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion untersucht. Die Studie wird in einem ambulanten Setting beim niedergelassenen Arzt durchgeführt, damit sofort nach einem positiven SARS-CoV-2 Test die Behandlung mit Ivermectin oder Placebo begonnen werden kann.

Rationale für die gewählte Dosierung:

Die Dosierung von 24 mg Ivermectin einmal pro Tag für 3 Tage basiert auf dem IC₅₀ Wert der Substanz für die Hemmung der SARS-CoV-2-Replikation und die folgenden pharmakokinetischen Daten:

- Der IC₅₀ beträgt 2 µM, was 1750 ng/mL entspricht (Caly et al. 2020).
- Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird nach einer einmaligen Gabe von 12 mg Ivermectin in etwa 4 Stunden (t_{max}) erreicht und beträgt 46,6 ± 21,9 ng/mL (Fachinformation Scarbioral® 2019).
- Obwohl es keine humanen Daten zur Verteilung von Ivermectin in den Geweben vorhanden sind, ist die Verfügbarkeit in den Lungen in Rindern etwa 2,7x höher als in Plasma (Lifschitz et al. 2000).
- Die Plasmahalbwertszeit von Ivermectin beträgt etwa 12 Stunden (Fachinformation Scarbioral® 2019).
- Die Plasmakonzentration ist in der Regel dosisproportional (Fachinformation Scarbioral® 2019).

Nach einer einmaligen Gabe von 24 mg ist eine Plasmakonzentration von etwa 93,2 ng/mL zu erwarten mit einer Konzentration in den Lungen von 252 ng/mL. Bei einer täglichen Einnahme für 3 Tage ist eine maximale Konzentration in den Lungen von etwa 395 ng/mL am Tag 3 zu erwarten. Dies ist etwa 4,4x niedriger als der IC₅₀.

Andere Publikationen gehen von einer stärkeren Anreicherung im Lungengewebe aus und nach Arshad et al (2020) übersteigt die berechnete C_{max} von Ivermectin in den Lungen den IC₅₀-Wert.

Die gewählte Dosierung unterscheidet sich in der Dosierungsfrequenz von der genehmigten Dosierung für Ivermectin in Deutschland. Eine Dosis von 24 mg alle 12 Monate ist zugelassen, was mit 0,3-0,4 mg/kg Körpergewicht übereinstimmt (Fachinformation Scarbioral® 2019). Die Mehrfachgabe über 3 Tage ermöglicht eine Anreicherung von Ivermectin in den Lungen. Daten aus den bereits durchgeführten klinischen Studien haben gezeigt, dass die Mehrfachgabe über mehrere Tage die Sicherheit von Ivermectin nicht beeinträchtigt.

In der Regel lagen die Dosierungen in den bereits durchgeführten klinischen Studien zwischen 0.2 und 0.4 mg/kg KG p.o. In einer Studie von Krolewiecka et al (Argentinien) wurde eine Dosis von 0.6 mg/kg KG über 5 Tage verabreicht.

In den Studien wurde sowohl Ivermectin als Einzelgabe, als auch über 2-5 Tage verabreicht.

	Derzeit läuft eine Studie an Patienten mit einer frühzeitig erkannten SARS-CoV-2 Infektion mit zwei unterschiedlichen Ivermectin Dosen (600 µg/kg KG und 1200 µg/kg KG QD über 5 Tage) in Italien. Primäres Ziel dieser Studie ist die Sicherheit und Verträglichkeit.
Zielsetzung:	Primäre Zielparameter: – Untersuchung der Wirksamkeit von Ivermectin bei Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion in der frühen ambulanten Behandlung – Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ivermectin bei Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion in der frühen ambulanten Behandlung Sekundäre Zielparameter: – Untersuchung des Effektes von Ivermectin auf die Viruslast (Antigen-Schnelltest) bei Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion in der frühen ambulanten Behandlung – Untersuchung des Effektes von Ivermectin auf inflammatorische Biomarker bei Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion in der frühen ambulanten Behandlung
Design:	Dies ist eine randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Studie im Parallelgruppendedesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer 3-tägigen Einnahme von Ivermectin oder Placebo. Insgesamt erhalten 200 Patienten mit einer milden bis mittelschweren SARS-CoV-2 Infektion Ivermectin oder Placebo im Verhältnis 1:1. Die Studie wird ambulant beim niedergelassenen Arzt durchgeführt und besteht aus mindestens 2 ambulanten Visiten und 4-5 telefonischen Abfragen: <u>Ambulante Visite 1 (Tag 1):</u> Nach Aufklärung des Patienten durch den Arzt und Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wird bei jedem potenziell geeigneten Patienten ein Antigen-Schnelltest durchgeführt. Des Weiteren wird ein EKG aufgezeichnet und es erfolgen eine kurze körperliche Untersuchung und Blutabnahmen für das Sicherheitslabor und inflammatorische Biomarker. Ggf. erfolgt ein Schwangerschaftstest. Bei positivem Testergebnis und bei Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien werden die Patienten in die Studie eingeschlossen. Der Arzt füllt zusammen mit dem Patienten einen elektronischen Fragebogen (ePRO, electronic Patient Reported Outcomes) aus, der die klinische Symptomatik vor Gabe der Studienmedikation erfasst. Anschließend wird noch ein Nasen/Rachenabstrich genommen für eine PCR-Testing. Der Patient erhält die 1. Dosis der Studienmedikation (randomisiert entweder Ivermectin oder Placebo) in der Arztpraxis. Bei guter Verträglichkeit kann der Patient nach Hause gehen und ihm werden die abgezählten Tabletten für die nächsten 2 Tage ausgehängt. Er wird über die

	erforderlichen Quarantänemaßnahmen informiert, die er unbedingt einhalten muss. Es wird ihm ein Tagebuch ausgehändigt, in dem die Tabletteneinnahme und Begleitmedikation dokumentiert wird sowie die täglichen Abfragen zu Fieber, Geruchsstörungen und Müdigkeit. Der Patient wird selbständig zu Hause täglich einen Corona-Schnelltest machen und das Ergebnis auch im Tagebuch notieren. An den folgenden Visiten kann der Patient nur teilnehmen, wenn auch der PCR-Test positiv ist. <u>Telefonische Visiten 2, 3, 4 (Tag 2, 3, 7 nach Gabe der Studienmedikation):</u> Entsprechend dem Randomisierungsplan nehmen die Patienten weitere 2 Tage entweder Ivermectin oder Placebo selbständig zu Hause ein. Die Patienten werden an den Tagen 2, 3 und 7 telefonisch vom Arzt kontaktiert und nach ihrem Befinden und möglichen Nebenwirkungen befragt. Der Arzt füllt an diesen Tagen elektronische Fragebögen aus (ePRO, electronic Patient Reported Outcomes), die die Ausgangslage sowie deren Veränderungen im Studienverlauf erfassen. Die Ergebnisse des Schnelltest werden auch erfasst. <u>Ambulante Visite 5 (Tag 14):</u> Bei Symptombefreiheit kommt der Patient in die Arztpraxis. Es erfolgen ein PCR-Test, Blutabnahmen für Inflammatorische Marker und für das Sicherheitslabor. Der Arzt füllt den elektronischen Fragebogen aus (ePRO). Falls der Patient noch nicht symptomfrei ist, erfolgt eine telefonische Abfrage des Befindens sowie Ausfüllen des elektronischen Fragebogens. <u>Ambulante Abschlussvisite (Tag 28):</u> Die Abschlussuntersuchung findet in der Praxis am Tag 28 statt. Die Patienten werden nicht weiter an der Studie teilnehmen, wenn der PCR-Test am Tag 1 negativ ist (trotz positivem Schnelltest). Sollte der Antigen-Test negativ ausfallen und der PCR-Test positiv, können diese Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Während der gesamten Studie führen die Patienten ambulant alle 2 Tage einen Antigen-Schnelltest durch bis der Schnelltest 2x in Folge negativ ist.
Anzahl der Teilnehmer:	In dieser Studie werden maximal 200 Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion.
Prüfstellen:	Die Studie findet ambulant in Arztpraxen in Deutschland statt.
Teilnahmedauer:	Maximal 28 Tage

Wichtige Einschlusskriterien:	– Frauen und Männer im Alter von 18 bis einschließlich 70 Jahren – Positiver direkter Nachweis einer SARS CoV-2 Infektion – Leichte bis mittelschwere COVID-19 Symptome mit keiner Indikation zur Hospitalisierung – WHO Clinical Improvement ordinal scale 1-2 – Unterschriebene Einwilligungserklärung vor der ersten studienrelevanten Maßnahme
Wichtige Ausschlusskriterien:	– Schwere, auf COVID-19 zurückzuführende Atemwegssymptome, die eine intensivmedizinische Behandlung erfordern – Patienten mit Immunschwäche, Lungenerkrankungen, Herzinsuffizienz, ZNS Erkrankungen, nachgewiesenem malignen Tumor oder gegenwärtiger Influenza-Infektion – Bekannte Hypersensitivität gegen Ivermectin oder einem anderen Inhaltsstoffes des Prüfpräparates – Frauen, die schwanger sind oder stillen – Patienten unter antiviraler Therapie – AST/ALT > 2xULN – Dialysepatienten
Dosierung und Verabreichung:	Die Patienten werden den folgenden Gruppen zugeteilt: Gruppe A: 24 mg Ivermectin Tabletten (3 mg Tabletten=8 Tabletten) über 3 Tage Gruppe B: Placebo über 3 Tage Die Patienten erhalten die Studienmedikation ambulant zu Hause. Die Tabletten werden nüchtern eingenommen. Die Patienten werden die Einnahme in ein Tagebuch dokumentieren.
Wirksamkeit	<u>Primär:</u> - Veränderungen anhand der WHO Clinical Improvement ordinal scale (0 – 8) am Tag 14 Erhebung bei jeder Visite Wird vom niedergelassenen Arzt durchgeführt und ins ePRO System eingegeben. Sollte der Patient am Tag 14 noch Symptome haben, erfolgt eine telefonische Abfrage. <u>Sekundär:</u> - Verlauf Antigen-Schnelltest Der Patient testet alle 2 Tage bis 2 Tests negativ sind - Zeit bis zur klinischen Besserung (Def: mindestens 1 Tag symptomfrei) Erhebung bei jeder Visite - Hospitalisierungsrate - Tod - Körpertemperatur Messung: vor Gabe der Studienmedikation beim niedergelassenen Arzt, dann tägliche Messung ambulant, bis kein Fieber mehr auftritt. - Dauer der Müdigkeit (Fatigue)

	Erhebung: vor Gabe der Studienmedikation beim niedergelassenen Arzt, dann täglich ambulant bis das Symptom nicht mehr auftritt - Dauer der Geruchstörung Erhebung: vor Gabe der Studienmedikation beim niedergelassenen Arzt, dann tägliche Erhebung bis das Symptom nicht mehr auftritt.
Biomarker	Inflammatorischen Marker (hsCRP) Erhebung: Baseline, Tag 14
Bewertung der Sicherheit:	Die Sicherheit wird anhand der erfassten unerwünschten Ereignisse, der körperlichen Untersuchungen, der klinischen Laborbefunde einschließlich Gerinnungsparametern, des 12-Kanal-EKGs und der Vitalparameter bestimmt.
Statistische Analyse/ Fallzahlberechnung:	Erläuterungen zur Fallzahlberechnung: Zurzeit wird mit den Ärzten noch abgestimmt, welcher Endpunkt für die Studie am geeignetsten ist. Mit der hier vorgeschlagenen Verbesserung der WHO-Skala würde für die 200 Patienten (1:1 Randomisierung) ein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt werden können bei einer Verbesserung von ca. 25 %. Das heißt z.B. , 25 Patienten der Verum-Gruppe müssten sich innerhalb eines definierten Zeitraumes um 1 Skalenpunkt verbessern, während in der Placebo-Gruppe es zu keiner Verschiebung kommt.
Ethische Überlegungen:	Diese Studie wird in Übereinstimmung mit den geltenden gesetzlichen Bestimmungen, den ICH-GCP Guidelines und den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Von: Tobias Reiß MdL <info@tobias-reiss.de>
An: Leitung <Leitung@bfarm.de>
<1@bmg.bund.de>; <mb@bmg.bund.de>;
<mb@bmbf.bund.de>; Klaus Holetschek
<klaus.holetschek@stmgp.bayern.de>;
CC: <bernd.sibler@stmwk.bayern.de>; Albert Rupprecht
<albert.rupprecht@bundestag.de>; MdB Emmi Zeulner
<emmi.zeulner@bundestag.de>; Bernhard Seidenath
<info@bernhard-seidenath.de>; Thomas Kreuzer <fv@csu-
landtag.de>; Tanja Knieler <tanja.knieler@csu-landtag.de>;
Schauder, Dr. <peter.schauder@stmgp.bayern.de>
Gesendet am: 23.03.2021 19:16:19
Betreff: Ivermectin als Corona-Therapeutikum

Sehrgeehrter Herr Präsident Prof. Dr. Broich,

ich darf auf Ihr Schreiben an meinen Bundestagskollegen Albert Rupprecht vom 05. März 2021 zum Einsatz von Ivermectin als Corona-Therapeutikum zurückkommen.

Kollege Rupprecht hat mir Ihr Schreiben zur Information übermittelt, nachdem ich mich seit Mitte Januar intensiv mit dieser Frage beschäftige und ihn um Kontaktaufnahme zu Ihnen gebeten hatte.

Sie schreiben, die vorläufigen Daten zu Ivermectin zur Prophylaxe und Therapie von COVID-19 sind dem BfArM und anderen europäischen Zulassungsbehörden und Expertenkreisen wie z.B. der STAKOB sehr gut bekannt.

Allerdings sehen Sie alle auf Basis dieser vorliegenden Daten aktuell die Wirksamkeit als nicht hinreichend belegt an. Die Ergebnisse größerer klinischer Studien müssen abgewartet oder in einer ausreichend großen, gut designten Studie nachgewiesen werden.

Sehr geehrter Herr Präsident,

diese Haltung der zuständigen Bundesoberbehörde ist für mich angesichts einer Jahrhundertkrise mit täglich sterbenden Patienten nicht nachvollziehbar.

Die Rückmeldungen, die ich von Medizinern verschiedener Fachrichtungen und Einsatzbereiche bis hin zu Spitzenwissenschaftlern der Charité in den letzten Wochen erhalten habe, lassen diese abwartende Haltung m.E. nicht zu.

Frau Prof. Claudia Spies, Chef-Anästhesistin der Charité und Mitglied der Leopoldina war bereits bei erster Kontaktaufnahme aufgeschlossen und hat sofort eine Videokonferenz u.a. mit Herrn Prof. Frank Wagner von der Charité Research Organisation organisiert. Frau Prof. Spies äußerte in diesen Gesprächen, Ivermectin könne eine Option sein und beim vorliegenden Pathomechanismus funktionieren. Das müsse zumindest in Studien geklärt werden.

Weitere Experten, wie Prof. Abdulgabar Salama von der Charité oder Ärzte des Klinikums der Barmherzigen Brüder in München, die Ivermectin und das FLCCC-Protokoll anwenden, erklärten, der Wirkmechanismus sei klar, es könne verhindert werden, dass das Virus andockt, in die Zelle eindringt oder gar in den Zellkern importiert werde. Die Virusreplikation werde in einer frühen Phase verhindert, aber auch in der späteren inflammatorischen Phase sei eine positive Wirkung zu erwarten.

Das beigefügte Statement zur Etablierung eines ambulanten Behandlungsschemas wurde von Leitenden Oberärzten zweier COVID-19-Intensivstationen in Bayern gemeinsam mit Prof. Salama erarbeitet. Es erschließt sich mir im Hinblick auf diese fachlichen Schilderungen nicht, warum der Einsatz von Ivermectin in Deutschland nicht mit mehr Tempo vorangebracht wird.

In der letzten Videokonferenz äußerte ein in Studienfragen sehr erfahrener Teilnehmer, wir seien in Deutschland in unseren Strukturen gefangen und zu keinerlei Pragmatismus in der Lage.

Das BfArM nehme die Bewertung ausschließlich „von der Sicherheitsseite her“ vor und sei nicht auf die aktuelle Notsituation eingestellt. Es sei die Frage zu stellen, was ist denn, wenn wir das Mittel nicht zur Verfügung stellen?!

Diese Frage wird in der beigefügten Ausarbeitung sehr eindeutig beantwortet: Für den ambulanten Bereich, für die Frühphase einer Infektion steht praktisch nichts zur Verfügung.

Wie drückte es ein Arzt einer COVID-Intensivstation brutal aus: Wir lassen die Menschen zuhause liegen bis sie blau anlaufen und nehmen sie dann in die Klinik auf.

Ich frage Sie: Ist das ethisch vertretbar?

Warum kann ein Arzt in einem Heilversuch nach individueller Nutzen-Risiko-Abschätzung das Medikament nicht jetzt schon einsetzen, ohne mit Kosten und Haftung völlig alleine gelassen zu werden?

Wir erarbeiten derzeit unter Federführung der Charité Research Organisation ein Studienprotokoll (siehe Anlage), weil alle beteiligten Wissenschaftler natürlich zumindest den in Deutschland bestehenden Konsens, Ivermectin „im Rahmen klinischer Studien“ einzusetzen, umsetzen wollen. Die Uni-Klinik in Würzburg wäre mit der vom BMBF geförderten Forschungsgemeinschaft für Allgemeinmedizin „BayFoNet“ grundsätzlich zur Mitarbeit bereit.

Ich frage mich nur, warum ich hier die Initiative ergreifen muss und warum das nicht von höchster Stelle vorangebracht wird. In den USA ist der Wirkstoff seit Mitte Januar als Therapieoption gelistet. Warum in Deutschland nicht?

In Afrika wird Ivermectin in der vom BMBF maßgeblich geförderten ANTICOV-Studie eingesetzt. Ist Ihnen das bekannt? Angeblich wurde im Bundestag von der Bundesregierung festgestellt, dass es keine vom Bund geförderte Ivermectin-Studie gebe.

Ich bitte Sie, dringend mit der Studienleiterin Frau Dr. Nathalie Strub-Wourgaft von dndi.org Kontakt aufzunehmen. Meines Wissens ist sie sehr zuversichtlich und erwartet, dass die WHO Ivermectin demnächst empfehlen wird.

Es handelt sich bei Ivermectin um ein Medikament, für dessen Entwicklung der Nobelpreis vergeben wurde und das seit Jahrzehnten ohne nennenswerte Nebenwirkungen verabreicht wird und wir sind nicht in der Lage, dessen Wirkung bei Covid-19 zu testen? Das verstehen die Menschen nicht. Ich auch nicht.

Unser Ministerpräsident betont im Zusammenhang mit der großen Herausforderung durch die Corona-Pandemie immer wieder, dass jedes Leben zählt. Das kann ohne Therapiemöglichkeiten nicht gelingen.

Ich bitte Sie, das BMG und das BMBF daher ebenso herzlich wie dringend, den Einsatz von Ivermectin für aufgeschlossene Ärzte sofort zu ermöglichen und eine unverzüglich durchzuführende Studie mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln und Möglichkeiten zu unterstützen.

Mit freundlichen Grüßen
Tobias Reiß

Bayerischer Landtag
Abgeordneter Tobias Reiß
Stellvertretender Vorsitzender und
Parlamentarischer Geschäftsführer der CSU-Fraktion

ACHTUNG - NEUE ADRESSE:

Heimatbüro Tobias Reiß



Etablierung eines Behandlungsschemas für ambulante Patienten mit Covid-19 Erkrankung

- Oberstes Ziel muss immer sein, die Bevölkerung vor Schaden zu bewahren.
- In der derzeitigen weltweiten Corona-Pandemie steht unsere bisherige Strategie auf nur 4, zum Teil sehr unsicheren, Säulen:
 1. **Hygienekonzept und Maskenpflicht** (Diese Maßnahmen sind nur teilweise wirksam gegen Corona-Infektionen)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015206/>
 2. **Testung** (jetzt schneller, einfacher) ist wichtig, da die meisten Infizierten symptomlos und deshalb auch mobil sind. Von diesen geht offensichtlich eine größere Infektionsgefahr aus. Infizierte und kranke Menschen sollten freiwillig zu Hause bleiben. Es muss jedoch betont werden, dass falschpositive und -negative Testungen vorkommen. Somit ist diese Maßnahme nur bedingt wirksam.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33537322/>,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33636148/>
 3. **Impfung** als zentrale und wichtigste Prophylaxe, wobei eine langfristige Immunität durch Impfung nicht gesichert ist, darüber hinaus sind Impfungen mit kurz- und langfristigen Nebenwirkungen assoziiert.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33721697/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33629336/>
 4. **stationäre Behandlung** im Krankenhaus bzw. auf der Intensivstation bei schwerer Erkrankung (Dexamethason, Remdesivir, Antikörper, Beatmungsgeräte etc.)
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-0011_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-02.pdf

Es **fehlt** eine weitere wichtige Kernsäule (5. Säule), nämlich eine **ambulante Behandlungsoption** für erkrankte Patienten.

Hierfür gibt es bis dato außer fiebersenkenden Schmerzmitteln keinerlei Empfehlungen für die behandelnden Ärzte. **Ohne ambulante Behandlung kann eine schwere Erkrankung und stationäre Behandlung und damit eine Überlastung der Intensivstationen nicht verhindert werden.**

- Es sollen die Krankenhäuser und Intensivstationen vor Überlastung geschützt und Kapazitätsengpässe verhindert werden, zumal die Belastung der Krankenhäuser bzw. Intensivstationen als die zentrale Begründung für den Lockdown dargestellt wird.
- Es ist unverständlich und beschämend, dass die einzige Empfehlung aus ärztlicher Sicht für infizierte Patienten die Quarantäne sein soll und abzuwarten, ob sich ein schwerer Krankheitsverlauf einstellt. Falls es in dieser Zeit zu einer COVID-19 Erkrankung kommen sollte, wird die Einweisung ins Krankenhaus unumgänglich.

Es muss versucht werden, während der Quarantänezeit einen schweren Verlauf mit allen Mitteln zu verhindern, um die Kapazitäten der Krankenhäuser nicht zu überlasten.

Es ist auch wichtig, betroffenen Personen eine therapeutische Perspektive zu geben und ihnen damit die Angst zu nehmen.

- Es gibt ein von namhaften Experten wissenschaftlich belegtes und von ihnen seit Monaten angewandtes orales Behandlungsschema für die frühe ambulante Phase von infizierten Patienten.

Dieses besteht aus Vitamin C, Vitamin D, Zink und zusätzlich neuerdings im Rahmen von Studien oder als off-label-use das Medikament Ivermectin.

Diese Medikamente wirken über verschiedene Mechanismen antiviral und antientzündlich. Sie sind seit vielen Jahren für andere Indikationen zugelassen und im Einsatz, sind kostengünstig, oral einnehmbar, gelten als sichere Wirkstoffe und haben ein günstiges Risiko-Nutzen-Profil. Sie sind sowohl zur **Prophylaxe** als auch im **frühen Krankheits-Stadium** geeignet.

Es ist notwendig, ein solches Behandlungsschema auch in Deutschland zu etablieren. In diesem Zusammenhang muss interdisziplinär geklärt werden, ob mögliche Interaktionen zu anderen Medikamenten bestehen. Dieses Therapie-Set sollte offiziell verordnungs- und erstattungsfähig sein.

Vit-C und Covid-19:

<https://c19vitaminc.com/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7481539/> - CR20

Vitamin D:

Vitamin D ist immunologisch wirksam und ein Mangel ist bei vielen Patienten nachweisbar.

(Studie Uni Heidelberg)

<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/9/2757>

<https://vdmata.com/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33409846/>

Zink und Covid-19:

<https://c19zinc.com/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458149/>

Ivermectin

Die epidemiologischen und klinischen Daten zeigten bereits im Frühjahr 2020, dass Ivermectin möglicherweise eine bedeutende Rolle bei dieser Infektion spielen könnte. Es handelt sich um ein synthetisches Derivat des natürlichen Produkts Avermectin des *Streptomyces avermitilis*. Das Mittel wurde bereits 1981 für die Behandlung im Tierbereich zugelassen. Kurz danach, im Jahre 1987 wurde es auch zur Behandlung der Onchocerciasis (river blindness) zugelassen. Inzwischen wird Ivermectin bei zahlreichen parasitären Infektionen des Magen- Darmtraktes, Malaria, Trypanosomiasis, Läusen, Milben, Leishmaniasis und Würmern verwendet. Es zeigt

antivirale, antibakterielle und antikarzinogene Wirkung. Im Rahmen der klassischen Behandlung entwickelten behandelte Schwangere keine Komplikationen.

Für die Entdeckung dieses Medikamentes wurde der Nobelpreis für Physiologie und Medizin 2015 zugeteilt. Ivermectin zählt zu den meist verwendeten Antibiotika im Tier- und Humanbereich weltweit und gehört zu den essenziell verwendeten Medikamenten der WHO.

Die antivirale Wirkung beruht auf mehreren und zum Teil unbekannten Mechanismen. Die Wirkung gegen SARS-COV-2 wurde zunächst experimentell im April 2020 demonstriert. Es wurde gezeigt, dass die Gabe von Ivermectin zu mit SARS-COV-2 infizierten Zellen zu einer 5000-fachen Reduktion der Virusvermehrung im Vergleich zur Kontrolle führte. Anhand dieser Tatsachen wurde das Mittel zur Prophylaxe und Behandlung von SARS-COV-2 - Infektionen in verschiedenen Ländern eingesetzt. Die bisher publizierten Daten sind sehr ermutigend und zeigen eindeutig eine signifikante prophylaktische und therapeutische Wirkung sowie eine Reduktion der Mortalität. Diese Ergebnisse wurden auch durch Metaanalysen bestätigt.

Zur Zeit sind weltweit mehr als 60 laufende Studien registriert. Da es sich bereits bei diesen um Phase II und III Studien handelt, werden baldige Publikation erwartet.

Nur wenige Krankenhäuser, wie z.B. ARDS Zentrum Nymphenburg (Klinikum Barmherzige Brüder München) arbeiten nach dem FLCCC Schema.

<https://covid19criticalcare.com/>

<https://www.barmherzige-muenchen.de/medien/meldungen/artikel/global-partner-flccc-alliance-1271.html>

In verschiedenen Metaanalysen, z.B. von **Dr. Hill im Auftrag der WHO** oder von Frau **Tess Lawrie von Researchgate** wurde ein positiver Effekt beschrieben, es gab die Empfehlung den Einsatz von Ivermectin zu befürworten und weitere Studien durchzuführen.

https://www.researchgate.net/publication/348610643_Meta-analysis_of_randomized_trials_of_ivermectin_to_treat_SARS-CoV-2_infection

<https://c19ivermectin.com/lawrie.html>

Eine realtime Metaanalyse bringt zusammenfassend positive Ergebnisse:

<https://ivmmeta.com/>

- Eine vorher schon im Lancet veröffentlichte Placebo kontrollierte Studie aus Navarra/Spanien erbrachte ebenso keine signifikante Wirkung von Ivermectin.

Obwohl hier am Tag 4 eine 7-fach und am Tag 7 eine bis zu 17-fach geringere Viruslast im Blut nachweisbar war. Somit sind die Patienten nur eine kürzere Zeit infektiös und weniger krank. Die Dauer der Geruchs- und Geschmacksstörung wurde halbiert und die Dauer von Husten und der resultierenden Aerosolfreisetzung um 30 % verringert. Mathematisch war die Studie zwar nicht signifikant, es ergab sich aber trotzdem eine positive Wirkung.

[https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30464-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30464-8/fulltext)
https://www.eurekalert.org/pub_releases/2021-01/bifg-act011421.php

- Die neusten Studien hierzu kommen aus Israel von Prof. Schwarz/Sheba medical Center: Die Ergebnisse liegen bisher leider nur als Videopräsentation vor, die

Veröffentlichung kommt erst noch, es sind laut dieses anerkannten Experten eine signifikant kürzere Viruslast, eine geringere Symptombdauer und weniger Krankenhauseinweisungen zu verzeichnen.

<https://trialsitenews.com/randomized-double-blinded-clinical-trial-at-sheba-medical-center-ivermectin-materially-reduces-covid-19-viral-shedding/>
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04429711>

- Aus Bulgarien wird auf der Website Trialsite-news von einer weiteren Studie berichtet, auch hier fehlt noch das Peer-review: Die Viruseliminierung war im PCR-Test beschleunigt, es fand sich eine deutliche Besserung des klinischen Zustands der Patienten und erbrachte eine Verbesserung der Entzündungsparameter.
<https://trialsitenews.com/bulgarian-randomized-double-blind-placebo-controlled-ivermectin-study-shows-positive-results-against-covid-19/>
- Die BIRD Organisation (British Ivermectin Recommendation Development) spricht sich am 20.02.2021 entsprechend der aktuellen Datenlage für eine Empfehlung aus.
https://b3d2650e-e929-4448-a527-4eeb59304c7f.filesusr.com/ugd/593c4f_1324461135c749dab73ed7c71e47d316.pdf
- Die vor kurzem publizierte Studie in JAMA und im deutschen Ärzteblatt wird als Beweis gegen die Wirkung von Ivermectin angeführt, ist jedoch nachweislich mit wesentlichen Limitationen verbunden und kann aus wissenschaftlicher Sicht nicht anerkannt werden. Die Studie weist signifikante Mängel auf.

Teilen der Placebogruppe wurde "aus Versehen" ebenfalls Ivermectin verabreicht. Zwar wurden 76 Personen daraufhin aus der Placebogruppe ausgeschlossen, dennoch haben mit hoher Wahrscheinlichkeit zahlreiche weitere Personen "aus Versehen" ebenfalls Ivermectin erhalten. Die Placebogruppe schnitt entsprechend in einem Punkt (deterioration) 5x besser ab, als es statistisch für sie zu erwarten war.

Die Autoren haben die Ivermectin-Gruppe angewiesen, das Medikament auf leeren Magen zu nehmen, was die Aufnahme hemmt. 200 ug/kg Ivermectin auf leeren Magen führen zu einer Konzentration im Lungengewebe von 180 ug/g; dieselbe Menge zu einer Mahlzeit führt zu einer 2,5x erhöhten Konzentration von 450 ug/g. So kommt es zu einer Aufnahme von weniger als der Hälfte der im Protokoll angegebenen Dosis.

Die Autoren haben lediglich 5 Tage behandelt, die Symptomresolution jedoch erst nach 21 Tagen bei einer jungen, schnell selbstheilenden Kohorte gemessen. Das führt zu einem Lenticular-Effekt.

Die Autoren behaupten, ihre sei die erste random-Studie mit Peer Review. Das ist falsch. Es gibt bereits 7 random-Studien und 18 Studien mit Peer Review zu Ivermectin, die eine signifikant positive Wirkung bestätigen.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389>
<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/121789/COVID-19-Ivermectin-scheitert-in-klinischer-Studie-in-Lateinamerika>

- Es sind viele Studien bzgl. Ivermectin registriert, zum Teil sind diese sehr heterogen und schwierig zu vergleichen oder einige noch nicht wissenschaftlich in einem peer-reviewed Journal überprüft oder veröffentlicht worden.

- Von unseren Fachgremien RKI, AWMF, Covrin oder dem BfArM wurde bzgl. des Einsatzes von Ivermectin auf fehlende sogenannte „gute Studien“ (randomisiert, doppelblind und Placebo kontrolliert) verwiesen.
- Wenn diese Fachgremien und die Behörden fehlende Studien, Datenauswertungen und peer-review Verfahren als Begründung für ihre derzeit ablehnende Haltung anführen, dann sind wir es der Bevölkerung schuldig, für Klarheit zu sorgen, keine unnötige Zeit zu verlieren und nicht den Tod von Menschen zu riskieren.

Deshalb bestehen folgende Fragen:

1. Wurden unabhängige Studien an deutschen Universitäten in Auftrag gegeben? Wenn ja, an welcher Universität laufen diese und welche Ergebnisse wurden erzielt? Wenn nein, warum wurde hier nicht schon längst reagiert, um endlich Klarheit zu erzielen?
 2. Um die Zeit bis zum Studien-Abschluss (ca. ein Jahr) zu überbrücken, wäre es sinnvoll, bei den bereits fertigen Studien die fehlenden wissenschaftlichen Begutachtungen und Kontrollen (= peer review) durch renommierte Wissenschaftler der deutschen Universitäten durchführen zu lassen. Da die Experten in den Gremien wissen, worauf es in der Begutachtung ankommt, können sie die wissenschaftliche Überprüfung auch selbst übernehmen, mithelfen und kostbare Zeit einsparen. Dies müsste staatlich forciert in die Wege geleitet und finanziell unterstützt werden. Warum wird das unterlassen?
 3. Kann sich Deutschland guten Gewissens aus der Verantwortung ziehen, eine aktive Mithilfe bei der wissenschaftlichen Aufarbeitung missen lassen und auf die Einschätzung und Empfehlung der restlichen Welt warten?
 4. Welche Erfahrungen haben Tschechien und die Slowakei gemacht, bei denen Ivermectin seit einiger Zeit bereits im Einsatz ist? Wurde schon Kontakt zu den EU-Nachbarländern aufgenommen, um sich auszutauschen? Wenn nein, warum nicht?
- In der aktuellen S3 Leitlinie 02/2021 wird Ivermectin nur im Rahmen von Studien empfohlen, die amerikanische Gesundheitsbehörde NIH hat den Empfehlungsgrad aktuell angepasst und die Empfehlung „weder für noch dagegen“ gegeben, d.h. sie überlässt die Entscheidung den behandelnden Ärzten.

Dieser kleine Unterschied im Empfehlungsgrad ist für den behandelnden Arzt wichtig, ob er laut Leitlinie ein Medikament nur im Rahmen von klinischen Studien einsetzen soll oder ob es ihm freigestellt ist, das Medikament nach vorheriger Aufklärung zu verabreichen und selber Erfahrungen zu sammeln.

Warum können die deutschen Gremien dem Beispiel des NIH nicht folgen?

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>

- Erfreulicherweise wird Ivermectin im neuesten Bericht „Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut“ erwähnt, es darf jedoch „zur Therapie oder Prophylaxe nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien“ eingesetzt werden.
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?__blob=publicationFile

- Es ist bei der Interpretation von Leitlinien zu beachten, dass diese nur Momentaufnahmen darstellen und den aktuellen Wissensstand wiedergeben. Diese werden stetig angepasst und auch verändert. Zum Beispiel:
 - Die erste Leitlinie zu COVID-19 (Frühjahr 2020) hat kein Kortison empfohlen, aktuell ist Dexamethason eines der wenigen in Studien positiv bewertete Mittel bei Patienten mit Sauerstoffmangel.
 - Es wurde damals eine möglichst frühe Intubation empfohlen, aktuell wird zur Atemunterstützung ein Vorgehen mittels Stufenschema als indiziert angesehen. Die Intubation und invasive Beatmung soll möglichst vermieden werden.
 - Obduktionen sollten wegen des erhöhten Infektionsrisikos unterlassen werden. Prof. Püschel / Uni Hamburg hat sich darüber hinweggesetzt und wesentliche Erkenntnisse errungen, z.B. das hohe Thromboembolie-Vorkommen.
 - Remdesivir wurde nach einer multizentrischen Studie vom Hersteller durch die europäische Arzneimittelbehörde als eines der wenigen Medikamente für die COVID-19 Behandlung zugelassen und hat nach aktueller Datenlage in der S3 Leitlinie weder eine Empfehlung für noch gegen eine Therapie.
 - Von BM Spahn wurden für 400 Mio € monoklonale Antikörper angeschafft, obwohl diese laut S3 Leitlinie im stationären Bereich nicht eingesetzt werden sollen.

Laut COVRIIN-Empfehlung soll die Gabe von monoklonalen Antikörpern nur als individueller Heilversuch in der Frühphase, möglichst innerhalb von 3 Tagen nach positivem PCR-Test und nicht später als 7 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden. Die Gabe ist nur i.v. möglich und soll unter engmaschiger klinischer Kontrolle angewendet werden. Dies ist ambulant kaum umsetzbar und für stationäre Patienten kommt die Option gemäß o.g. Empfehlung zu spät.

Warum ist für diese kaum umsetzbare Therapieoption so viel Geld ausgegeben worden?

Es wurde von BM Spahn als nationale Reserve, für den „Fall der Fälle“ begründet.

Die Angaben über neutralisierende Antikörper bei COVID-19 sind erfolgversprechend. Es muss jedoch betont werden, dass die bisherigen klinischen Daten keine klare und sichere Schlussfolgerung über deren klinischen Einsatz erlauben. Es laufen weltweit sehr viele Studien, die noch nicht beendet sind. Die Anwendung solcher Antikörper ist mit offenen Fragen und Schwierigkeiten verbunden:

- 1) Die Anwendung spezifischer monoklonaler Antikörper ist offensichtlich nicht ausreichend für die Eliminierung aller Viren und kann somit zu neuen Mutationen führen, daher

- 2) sollten möglicherweise mehrere Antikörper (Coctailantikörper) verwendet werden, um einen sicheren Therapieeffekt zu erzielen.
- 3) Die Wirksamkeit der Antikörper ist sehr kurz und die Dauer der viralen Replikation beträgt 5 bis 7 Tage. Somit ist eine langfristige Immunität, wie bei einer Vakzinierung nicht gewährleistet.
- 4) Die Herstellung von solchen therapeutischen monoklonaren Antikörpern und deren klinischer Anwendung ist extrem kostenintensiv.
- 5) Es ist noch nicht vorauszusehen, wann und welche Antikörper flächendeckend verfügbar werden.
- 6) Die Erfahrung mit neutralisierenden Antikörpern durch die Verwendung von Konvaleszenzplasma, welche sogar Immunantikörper enthalten, zeigt keine signifikante Effektivität.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33427370/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32134278/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332778/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33167401/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33378357/>

Wo ist die nationale Reserve des deutlich günstigeren und ambulant einsetzbaren Ivermectins, um es auch vorrätig zu haben, wenn die Datenlage eindeutiger geworden ist?

Österreich hat bereits einen nationalen Ausfuhrstopp von Ivermectin verfügt.

- Es existiert ein enormes Ungleichgewicht in der Priorisierung und Zuteilung von Fördergeldern (Verhältnis 1 / 10).

Impfstoffforschung und –entwicklung

2020 594 Mio €

2021 511 Mio €

Medikamentenforschung und-entwicklung

2020 45 Mio €

2021 50 Mio €

- Stellungnahme der Kontextwochenzeitung:
<https://www.kontextwochenzeitung.de/politik/518/forschung-fehlanzeige-7352.html>

STUDIENSYNOPSE

Prüfplantitel	Eine randomisierte, kontrollierte doppelt-verblindete Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Ivermectin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer SAR-CoV-2 Infektion in der frühen ambulanten Behandlung
Prüfsubstanz:	Ivermectin 3 mg Tabletten (Scarbioral® von Infectopharm)
Phase der klinischen Prüfung:	IIB
Rationale:	SARS-CoV-2 ist ein neuartiges Coronavirus, das die Erkrankung COVID-19 (Coronavirus disease 2019) auslöst. Erstmals trat es im Dezember 2019 in der Metropole Wuhan, China, auf und führte binnen kurzer Zeit zu einer globalen Pandemie. Der klinische Verlauf der Erkrankung ist unspezifisch und reicht von milden Symptomen (z.B. trockener Husten, Fieber) bis hin zu schweren Pneumonien mit Lungenversagen und Tod. Derzeit wird mit Hochdruck an der Erforschung von Medikamenten für die Behandlung einer SARS-CoV-2-Infektion gearbeitet. Besonders vielversprechend sind bereits für andere Indikationen erprobte Medikamente, wie das in dieser Studie geplante Medikament Ivermectin. Ivermectin ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Avermectine, der zur peroralen Behandlung parasitärer Erkrankungen eingesetzt wird. Die Effekte beruhen auf der Bindung an Glutamat-gesteuerte Chloridkanäle, die in den Nerven- und Muskelzellen von Invertebraten vorkommen. Dies führt zu einer Erhöhung der Membranpermeabilität für Chloridionen und in der Folge zur Hyperpolarisation der Nerven- oder Muskelzelle, was zur Lähmung und zum Tod der Parasiten führt. Ivermectin ist ein Gemisch der zwei Ivermectin-Komponenten H₂B_{1a} und H₂B_{1b}. In-vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass Ivermectin das Wachstum von SARS-CoV-2 in der Zellkultur stoppt. Ivermectin wirkt primär auf die Importine (IMP) $\alpha/\beta 1$. Diese intrazellulären Schlüsselproteine werden von den Viren zur Verstärkung der Infektion benutzt, indem die antivirale Immunantwort des Wirtes unterdrückt wird (Jans et al. 2020). In Tiermodellen konnten auch antiinflammatorische Effekt gezeigt werden (Chung et al. 2020 und Ebadi et al. 2020, beide Lit-Stellen aus RKI Empfehlung) Es laufen derzeit zahlreiche klinische Studien, um den Nutzen von Ivermectin in der Behandlung und Prävention von COVID-19 zu untersuchen. Eine Übersicht über die Datenlage ist in der Metaanalyse von Hill et al. (2021, preliminary, not undergone peer review) zu finden. Aufgrund zahlreicher methodischer Limitationen der bisherigen Studien wird der Einsatz von Ivermectin nur im Rahmen von klinischen Studien empfohlen (Fachgruppe COVRIIN am RKI, 23.02.2021).

In dieser randomisierten, kontrollierten doppelt-verblindeten Parallelgruppenstudie wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ivermectin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion untersucht. Die Studie wird in einem ambulanten Setting beim niedergelassenen Arzt durchgeführt, damit sofort nach einem positiven SARS-CoV-2 Test die Behandlung mit Ivermectin oder Placebo begonnen werden kann.

Rationale für die gewählte Dosierung:

Die Dosierung von 24 mg Ivermectin einmal pro Tag für 3 Tage basiert auf dem IC₅₀ Wert der Substanz für die Hemmung der SARS-CoV-2-Replikation und die folgenden pharmakokinetischen Daten:

- Der IC₅₀ beträgt 2 µM, was 1750 ng/mL entspricht (Caly et al. 2020).
- Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird nach einer einmaligen Gabe von 12 mg Ivermectin in etwa 4 Stunden (t_{max}) erreicht und beträgt 46,6 ± 21,9 ng/mL (Fachinformation Scarbioral® 2019).
- Obwohl es keine humanen Daten zur Verteilung von Ivermectin in den Geweben vorhanden sind, ist die Verfügbarkeit in den Lungen in Rindern etwa 2,7x höher als in Plasma (Lifschitz et al. 2000).
- Die Plasmahalbwertszeit von Ivermectin beträgt etwa 12 Stunden (Fachinformation Scarbioral® 2019).
- Die Plasmakonzentration ist in der Regel dosisproportional (Fachinformation Scarbioral® 2019).

Nach einer einmaligen Gabe von 24 mg ist eine Plasmakonzentration von etwa 93,2 ng/mL zu erwarten mit einer Konzentration in den Lungen von 252 ng/mL. Bei einer täglichen Einnahme für 3 Tage ist eine maximale Konzentration in den Lungen von etwa 395 ng/mL am Tag 3 zu erwarten. Dies ist etwa 4,4x niedriger als der IC₅₀.

Andere Publikationen gehen von einer stärkeren Anreicherung im Lungengewebe aus und nach Arshad et al (2020) übersteigt die berechnete C_{max} von Ivermectin in den Lungen den IC₅₀-Wert.

Die gewählte Dosierung unterscheidet sich in der Dosierungsfrequenz von der genehmigten Dosierung für Ivermectin in Deutschland. Eine Dosis von 24 mg alle 12 Monate ist zugelassen, was mit 0,3-0,4 mg/kg Körpergewicht übereinstimmt (Fachinformation Scarbioral® 2019). Die Mehrfachgabe über 3 Tage ermöglicht eine Anreicherung von Ivermectin in den Lungen. Daten aus den bereits durchgeführten klinischen Studien haben gezeigt, dass die Mehrfachgabe über mehrere Tage die Sicherheit von Ivermectin nicht beeinträchtigt.

In der Regel lagen die Dosierungen in den bereits durchgeführten klinischen Studien zwischen 0.2 und 0.4 mg/kg KG p.o. In einer Studie von Krolewiecka et al (Argentinien) wurde eine Dosis von 0.6 mg/kg KG über 5 Tage verabreicht.

In den Studien wurde sowohl Ivermectin als Einzelgabe, als auch über 2-5 Tage verabreicht.

	Derzeit läuft eine Studie an Patienten mit einer frühzeitig erkannten SARS-CoV-2 Infektion mit zwei unterschiedlichen Ivermectin Dosen (600 µg/kg KG und 1200 µg/kg KG QD über 5 Tage) in Italien. Primäres Ziel dieser Studie ist die Sicherheit und Verträglichkeit.
Zielsetzung:	Primäre Zielparameter: – Untersuchung der Wirksamkeit von Ivermectin bei Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion in der frühen ambulanten Behandlung – Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ivermectin bei Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion in der frühen ambulanten Behandlung Sekundäre Zielparameter: – Untersuchung des Effektes von Ivermectin auf die Viruslast (Antigen-Schnelltest) bei Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion in der frühen ambulanten Behandlung – Untersuchung des Effektes von Ivermectin auf inflammatorische Biomarker bei Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion in der frühen ambulanten Behandlung
Design:	Dies ist eine randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Studie im Parallelgruppendedesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer 3-tägigen Einnahme von Ivermectin oder Placebo. Insgesamt erhalten 200 Patienten mit einer milden bis mittelschweren SARS-CoV-2 Infektion Ivermectin oder Placebo im Verhältnis 1:1. Die Studie wird ambulant beim niedergelassenen Arzt durchgeführt und besteht aus mindestens 2 ambulanten Visiten und 4-5 telefonischen Abfragen: <u>Ambulante Visite 1 (Tag 1):</u> Nach Aufklärung des Patienten durch den Arzt und Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wird bei jedem potenziell geeigneten Patienten ein Antigen-Schnelltest durchgeführt. Des Weiteren wird ein EKG aufgezeichnet und es erfolgen eine kurze körperliche Untersuchung und Blutabnahmen für das Sicherheitslabor und inflammatorische Biomarker. Ggf. erfolgt ein Schwangerschaftstest. Bei positivem Testergebnis und bei Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien werden die Patienten in die Studie eingeschlossen. Der Arzt füllt zusammen mit dem Patienten einen elektronischen Fragebogen (ePRO, electronic Patient Reported Outcomes) aus, der die klinische Symptomatik vor Gabe der Studienmedikation erfasst. Anschließend wird noch ein Nasen/Rachenabstrich genommen für eine PCR-Testing. Der Patient erhält die 1. Dosis der Studienmedikation (randomisiert entweder Ivermectin oder Placebo) in der Arztpraxis. Bei guter Verträglichkeit kann der Patient nach Hause gehen und ihm werden die abgezählten Tabletten für die nächsten 2 Tage ausgehängt. Er wird über die

	erforderlichen Quarantänemaßnahmen informiert, die er unbedingt einhalten muss. Es wird ihm ein Tagebuch ausgehändigt, in dem die Tabletteneinnahme und Begleitmedikation dokumentiert wird sowie die täglichen Abfragen zu Fieber, Geruchsstörungen und Müdigkeit. Der Patient wird selbständig zu Hause täglich einen Corona-Schnelltest machen und das Ergebnis auch im Tagebuch notieren. An den folgenden Visiten kann der Patient nur teilnehmen, wenn auch der PCR-Test positiv ist. <u>Telefonische Visiten 2, 3, 4 (Tag 2, 3, 7 nach Gabe der Studienmedikation):</u> Entsprechend dem Randomisierungsplan nehmen die Patienten weitere 2 Tage entweder Ivermectin oder Placebo selbständig zu Hause ein. Die Patienten werden an den Tagen 2, 3 und 7 telefonisch vom Arzt kontaktiert und nach ihrem Befinden und möglichen Nebenwirkungen befragt. Der Arzt füllt an diesen Tagen elektronische Fragebögen aus (ePRO, electronic Patient Reported Outcomes), die die Ausgangslage sowie deren Veränderungen im Studienverlauf erfassen. Die Ergebnisse des Schnelltest werden auch erfasst. <u>Ambulante Visite 5 (Tag 14):</u> Bei Symptombefreiheit kommt der Patient in die Arztpraxis. Es erfolgen ein PCR-Test, Blutabnahmen für Inflammatorische Marker und für das Sicherheitslabor. Der Arzt füllt den elektronischen Fragebogen aus (ePRO). Falls der Patient noch nicht symptomfrei ist, erfolgt eine telefonische Abfrage des Befindens sowie Ausfüllen des elektronischen Fragebogens. <u>Ambulante Abschlussvisite (Tag 28):</u> Die Abschlussuntersuchung findet in der Praxis am Tag 28 statt. Die Patienten werden nicht weiter an der Studie teilnehmen, wenn der PCR-Test am Tag 1 negativ ist (trotz positivem Schnelltest). Sollte der Antigen-Test negativ ausfallen und der PCR-Test positiv, können diese Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Während der gesamten Studie führen die Patienten ambulant alle 2 Tage einen Antigen-Schnelltest durch bis der Schnelltest 2x in Folge negativ ist.
Anzahl der Teilnehmer:	In dieser Studie werden maximal 200 Patienten mit einer SARS-CoV-2 Infektion.
Prüfstellen:	Die Studie findet ambulant in Arztpraxen in Deutschland statt.
Teilnahmedauer:	Maximal 28 Tage

Wichtige Einschlusskriterien:	– Frauen und Männer im Alter von 18 bis einschließlich 70 Jahren – Positiver direkter Nachweis einer SARS CoV-2 Infektion – Leichte bis mittelschwere COVID-19 Symptome mit keiner Indikation zur Hospitalisierung – WHO Clinical Improvement ordinal scale 1-2 – Unterschriebene Einwilligungserklärung vor der ersten studienrelevanten Maßnahme
Wichtige Ausschlusskriterien:	– Schwere, auf COVID-19 zurückzuführende Atemwegssymptome, die eine intensivmedizinische Behandlung erfordern – Patienten mit Immunschwäche, Lungenerkrankungen, Herzinsuffizienz, ZNS Erkrankungen, nachgewiesenem malignen Tumor oder gegenwärtiger Influenza-Infektion – Bekannte Hypersensitivität gegen Ivermectin oder einem anderen Inhaltsstoffes des Prüfpräparates – Frauen, die schwanger sind oder stillen – Patienten unter antiviraler Therapie – AST/ALT > 2xULN – Dialysepatienten
Dosierung und Verabreichung:	Die Patienten werden den folgenden Gruppen zugeteilt: Gruppe A: 24 mg Ivermectin Tabletten (3 mg Tabletten=8 Tabletten) über 3 Tage Gruppe B: Placebo über 3 Tage Die Patienten erhalten die Studienmedikation ambulant zu Hause. Die Tabletten werden nüchtern eingenommen. Die Patienten werden die Einnahme in ein Tagebuch dokumentieren.
Wirksamkeit	<u>Primär:</u> - Veränderungen anhand der WHO Clinical Improvement ordinal scale (0 – 8) am Tag 14 Erhebung bei jeder Visite Wird vom niedergelassenen Arzt durchgeführt und ins ePRO System eingegeben. Sollte der Patient am Tag 14 noch Symptome haben, erfolgt eine telefonische Abfrage. <u>Sekundär:</u> - Verlauf Antigen-Schnelltest Der Patient testet alle 2 Tage bis 2 Tests negativ sind - Zeit bis zur klinischen Besserung (Def: mindestens 1 Tag symptomfrei) Erhebung bei jeder Visite - Hospitalisierungsrate - Tod - Körpertemperatur Messung: vor Gabe der Studienmedikation beim niedergelassenen Arzt, dann tägliche Messung ambulant, bis kein Fieber mehr auftritt. - Dauer der Müdigkeit (Fatigue)

	Erhebung: vor Gabe der Studienmedikation beim niedergelassenen Arzt, dann täglich ambulant bis das Symptom nicht mehr auftritt - Dauer der Geruchstörung Erhebung: vor Gabe der Studienmedikation beim niedergelassenen Arzt, dann tägliche Erhebung bis das Symptom nicht mehr auftritt.
Biomarker	Inflammatorischen Marker (hsCRP) Erhebung: Baseline, Tag 14
Bewertung der Sicherheit:	Die Sicherheit wird anhand der erfassten unerwünschten Ereignisse, der körperlichen Untersuchungen, der klinischen Laborbefunde einschließlich Gerinnungsparametern, des 12-Kanal-EKGs und der Vitalparameter bestimmt.
Statistische Analyse/ Fallzahlberechnung:	Erläuterungen zur Fallzahlberechnung: Zurzeit wird mit den Ärzten noch abgestimmt, welcher Endpunkt für die Studie am geeignetsten ist. Mit der hier vorgeschlagenen Verbesserung der WHO-Skala würde für die 200 Patienten (1:1 Randomisierung) ein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt werden können bei einer Verbesserung von ca. 25 %. Das heißt z.B. , 25 Patienten der Verum-Gruppe müssten sich innerhalb eines definierten Zeitraumes um 1 Skalenpunkt verbessern, während in der Placebo-Gruppe es zu keiner Verschiebung kommt.
Ethische Überlegungen:	Diese Studie wird in Übereinstimmung mit den geltenden gesetzlichen Bestimmungen, den ICH-GCP Guidelines und den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 08.04.2021

GESCHZ 33.02-2021-12547

Ivermectin als Corona-Therapeutikum

Ihre Zeichen und Nachricht vom: E-Mail von Herrn Reiß MdL vom 24.03.21

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Das BfArM schlägt vor, die Anfrage von MdL Reiß wie folgt zu beantworten:

Sehr geehrter Herr MdL Reiß,
in Ihrer Email vom 24.03.2021 bitten Sie uns den Einsatz von Ivermectin für aufgeschlossene Ärzte zu ermöglichen und Studien mit der Substanz zu unterstützen.

Wir möchten hier zunächst klarstellen, dass das BfArM den Einsatz von Ivermectin bei COVID-19 außerhalb von klinischen Studien nicht verboten hat. Der Einsatz von Ivermectin bei COVID-19 ist selbstverständlich weiter im Rahmen eines individuellen Heilversuches möglich.

Das BfArM rät auf Basis der derzeitigen Datenlage „lediglich“ von der Anwendung außerhalb von klinischen Studien ab und schließt sich damit der Einschätzung der Arbeitsgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut an. COVRIIN ordnet Ivermectin als „potentiell wirksamen Substanzen bisher ohne nachgewiesenen Nutzen in der Behandlung von COVID-19“ ein und bewertet die Datenlage zu Ivermectin mit „niedriger Evidenzgrad wg. zahlreicher methodischer Limitationen der bisherigen Studien“ und empfiehlt den „Einsatz zur Therapie oder Prophylaxe nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien“.

Basis dieser Einschätzung ist, dass die bisherigen bekannten Ergebnisse mehrerer randomisierter Studien und retrospektiver Kohortenstudien zur Ivermectin-Anwendung bei Patienten mit COVID-19 teilweise konträre Ergebnisse berichten. Einige klinische Studien zeigten keinen Nutzen oder eine Verschlechterung der Krankheit nach der Anwendung von Ivermectin, während andere über einen Vorteil von Ivermectin berichteten. Selbstverständlich beobachten wir die Entwicklungen rund um Ivermectin engmaschig.

Die meisten der bisher beschriebenen Studien, weisen jedoch unvollständige Informationen und erhebliche methodische Einschränkungen auf, die es schwierig machen, häufige Ursachen für

Verzerrungen auszuschließen. Zu den fehlenden Informationen und Einschränkungen gehören die folgenden:

- Stichprobengröße zu klein
- unterschiedliche Dosierungen und Schemata von Ivermectin
- mangelnde Verblindung.
- verschiedene Begleitmedikamente (z. B. Doxycyclin, Hydroxychloroquin, Azithromycin, Zink, Kortikosteroide).
- Schweregrad von COVID-19 der Studienteilnehmer nicht (gut) beschrieben.
- Messgrößen für die Studienergebnisse nicht klar definiert.

In verschiedenen Publikationen, unter anderem der "Frontline COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC)", wurden in Reviews diese mangelhaften Studien zusammengefasst und ausgewertet. Hierdurch verbessert sich die Aussagekraft des Studienergebnisses jedoch nicht. Methodisch schlecht designte und/oder durchgeführte Studien liefern leider keinen wesentlichen Beitrag für einen Evidenzgewinn. Weiterhin ist ein Großteil der Studien zu Ivermectin bisher nicht veröffentlicht oder nur als ungeprüfte Vorveröffentlichung („Preprint“) publiziert worden. Weiterhin unterscheiden sich die Studien teils erheblich hinsichtlich der Vergleichstherapien, der Dosierungen von Ivermectin sowie der Dauer der Anwendung (Einzelanwendung vs. Mehrfachanwendung).

Das BfArM sieht daher die Wirksamkeit von Ivermectin auf Basis der vorliegenden Daten sowohl für die Prophylaxe als auch die Therapie von COVID-19 zum aktuellen Zeitpunkt als nicht hinreichend belegt an.

Sie schreiben, dass Ivermectin in den USA seit Mitte Januar als Therapieoption gelistet ist. Uns ist unklar auf welcher Basis sie zu diesem Schluss kommen. Aus unserer Sicht unterscheidet sich die Situation nicht zu der in Deutschland. Auch die US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (FDA) rät derzeit von einer Einnahme von Ivermectin zur Behandlung von COVID-19 ab (<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-frequently-asked-questions>).

Das National Institute of Health (NIH) der USA hat im Januar 2021 lediglich seine Therapiehinweise zu Ivermectin überarbeitet und schlussfolgert, dass unzureichende Daten sowohl für als auch gegen den Einsatz von Ivermectin bei COVID-19 vorhanden wären. Das NIH hat damit seine bis Januar 2021 geltende negative Empfehlung gegen eine Anwendung von Ivermectin bei COVID-19 durch eine neutralere Empfehlung ersetzt. Das NIH hält ebenso wie das BfArM weiterhin Ergebnisse aus guten klinischen Studien für nötig, um die Rolle von Ivermectin bei der Behandlung von COVID-19 zu klären (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>).

Am vergangenen Montag, 22. März 2021 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) eine Stellungnahme zur Anwendung von Ivermectin bei COVID-19 veröffentlicht. Auch die EMA kommt nach Sichtung der Gesamtheit der Daten zu dem Schluss, dass Ivermectin zur Prophylaxe oder Therapie von COVID-19 nicht außerhalb von klinischen Studien angewendet werden sollte (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials>).

Die vorgenannten Bewertungen zeigen aus Sicht des BfArMs eindeutig, dass unzureichende Evidenz für die Wirksamkeit von Ivermectin bei COVID-19 vorliegt und dass weitere Daten aus klinischen Studien notwendig sind.

Das BfArM ist daher sehr an qualitativ hochwertiger Evidenz aus klinischen Studien zur Anwendung von Ivermectin bei COVID-19 interessiert und steht der Durchführung einer Studie mit Ivermectin bei COVID-19 aufgeschlossen gegenüber. Bisher wurde noch kein Antrag auf

Genehmigung einer Studie mit Ivermectin Deutschland eingereicht. Wie im Schreiben an Hr. Rupprecht mitgeteilt, befindet sich das BfArM derzeit mit der Firma Infectopharm, einem deutschen Zulassungsinhaber für orales Ivermectin, im fachlichen Austausch und berät sowohl zu Verfahrensschritten als auch zu Design und Durchführung einer geeigneten Studie.

Das Vorgehen ist hierbei eng mit dem Bundesministerium für Gesundheit abgestimmt. Weiterhin steht jeder Firma das Beratungsangebot des BfArM offen. Das BfArM berät bei Anträgen mit COVID-19 Bezug kostenfrei und zeitnah. Finanzielle Förderung für die Durchführung von Studien liegt hingegen nicht im Aufgabenbereichs des BfArM.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>
CC: 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 07.04.2020 14:57:07
Betreff: Initiativbericht: "Kürzlich erschienene Publikationen über Hydroxychloroquin und Favipiravir bei COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Initiativbericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL

+49 (0)228 99 307-3219

FAX

+49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL

leitung@bfarm.de

INTERNET

www.bfarm.de

Bonn, 07.04.2020

GESCHZ

3.01-2020-62532

Initiativbericht an das BMG zu kürzlich erschienenen Publikationen über Hydroxychloroquin und Favipiravir bei COVID-19

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Im Nachgang zu unseren Berichten vom 23.03.2020 und 01.04.2020 berichten wir Ihnen heute zu vier Publikationen zur Anwendung von Hydroxychloroquin, Favipiravir und Arbidol bei COVID-19.

Wie bei einer Reihe der Publikationen, die früheren Berichten des BfArM an das BMG zugrunde lagen, handelt es sich auch bei all diesen Artikeln um sogenannte Preprints (Vorabdrucke). Dies sind Manuskripte, die die Autoren vor der Zertifizierung durch den Peer Review Prozess zur Verfügung stellen.

Vor der formellen Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift werden wissenschaftliche Artikel traditionell durch "Peer Review" zertifiziert. Dabei bewerten verschiedene Experten den Aufsatz und erkennen dabei möglicherweise Schwächen in den Annahmen, Methoden und Schlussfolgerungen. In der Regel veröffentlicht eine Zeitschrift einen Artikel erst dann, wenn die Herausgeber davon überzeugt sind, dass die Autoren auf die Bedenken der Gutachter eingegangen sind und dass die vorgelegten Daten die in dem Aufsatz gezogenen Schlussfolgerungen unterstützen. Da dieser Prozess langwierig sein kann, nutzen die Autoren "Preprints", wodurch es anderen Wissenschaftlern möglich ist, die Ergebnisse sofort zu sehen, zu diskutieren und zu kommentieren.

Die Leser sollten sich bewusst sein, dass diese "Preprints" sich teilweise wesentlich von den letztendlich veröffentlichten Artikeln unterscheiden können, Fehler enthalten können und Informationen berichten, die von der wissenschaftlichen oder medizinischen Gemeinschaft (noch) nicht akzeptiert oder in irgendeiner Weise gebilligt wurden. Mitunter werden die Artikel aufgrund von Einwänden im Begutachtungsprozess hinsichtlich methodischer Fehler, falscher Schlussfolgerungen oder aus anderen Gründen nie veröffentlicht und der dazugehörige „Preprint“ zurückgezogen. So ist es beispielsweise auch mit der Publikation von Cai et al. geschehen, zu der wir am 01.04.2020 berichtet haben.

1. **Chang C et al.: Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial;**
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v2>

In einer prospektiven multizentrischen, randomisierten, unverblindeten Studie wurden 116 Patienten mit klinisch und radiologisch diagnostizierter COVID-19 Pneumonie entweder mit Favipiravir (1.600mg zweimal täglich an Tag 1, anschließend 600mg zweimal täglich) und 120 Patienten mit Arbidol (200mg dreimal täglich) an insgesamt 7-10 Tagen behandelt. Beide Arzneimittel sind in China für die Behandlung der Influenza zugelassen. Arbidol wurde in China für die COVID-19 Behandlung breit angewendet, und daher als Komparator gewählt. Primärer Endpunkt war die klinische Erholung an Tag 7, definiert als Normalisierung der Körpertemperatur, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und Linderung des Hustens.

Nicht alle relevanten demographischen Ausgangswerte und Krankheitscharakteristika bei Studienbeginn sind berichtet, bei den berichteten unterscheiden sich die Gruppen zum Teil; beispielweise sind die Patienten in der Arbidolgruppe älter. Auch sind Informationen zu weiteren, gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die als „conventional therapy“ und „symptomatic treatment“ bezeichnet werden, in diesem Preprint (noch) nicht veröffentlicht. Im Gesamtvergleich der Gruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im primären Endpunkt (51,6 % Erholung unter Arbidol; 61,2 % unter Favipiravir). Auch für die Subgruppen der Schwererkrankten und der mit Diabetes oder Bluthochdruck als Vorerkrankung zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. In der Subgruppe der moderat Erkrankten war der Unterschied signifikant zugunsten Favipiravir; 56 % vs. 71,4 % (P=0.019).

Neben gastrointestinalen und einzelnen neuropsychiatrischen Nebenwirkungen wurden Leberwerterhöhungen in beiden Gruppen mit ähnlicher Häufigkeit berichtet. Erhöhung der Harnsäurespiegel wurden unter Favipiravir häufiger beobachtet; zur Schwere der Nebenwirkungen fehlen Angaben. Diese Studie wurde ohne Placebo-/Best Supportive Care-Arm durchgeführt, so dass die Bedeutung der gefundenen Ergebnisse des primären Endpunktes nicht eingeordnet werden können.

Von einem negativen Einfluss von Arbidol auf den Erkrankungsverlauf ist aber eher nicht auszugehen. Es fehlen relevante Angaben zu den Krankheits- und Behandlungscharakteristika der Patienten, sowie einige Teilergebnisse (z. B. in Hinblick auf die Sauerstoffsättigung). Nur wenn sich diesbezüglich (in der finalen Publikation) kein Ungleichgewicht zwischen den Gruppen zeigt, könnte diese Studie als ein Hinweis auf klinische Wirksamkeit von Favipiravir (genau: eine bessere klinische Wirksamkeit als Arbidol) bei Patienten mit moderater COVID-19 Erkrankung angesehen werden. Allerdings ist diese vorsichtige Schlussfolgerung aufgrund der unvollständigen Darstellung der Daten als vorläufig zu betrachten.

2. Chen J et al. Preliminary study of hydroxychloroquine sulfate in treating common coronavirus disease (COVID-19) patients in 2019; J Zhejiang Univ (Med Sci) 2020, Vol. 49 Issue (1): 0-0 doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03

Jeweils 15 Covid-19-Patienten erhielten entweder nur Best Supportive Care (und dazu gehörte auch inhalatives Interferon alpha, Arbidol und bei einigen Patienten auch Lopinavir/Ritonavir) oder Best Supportive Care und zusätzlich 400mg Hydroxychloroquin an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Primärer Endpunkt war Virusnegativität im Rachenabstrich an Tag 7. Die Gruppen unterschieden sich zu Studienbeginn etwas im Hinblick auf Alter der Patienten und die Zeit des Bestehens von Krankheitssymptomen. Die Patienten in der Testgruppe waren etwas älter und die Krankheitssymptome bestanden etwas länger. Ein Patient in der HCQ-Gruppe musste die Behandlung an Tag 4 wegen Verschlechterung des klinischen Zustandes abbrechen. Der Rachenabstrich war bei 86,7 % der Fälle der Testgruppe und 93,3 % der Kontrollgruppe an Tag 7 negativ; verschiedene klinische Endpunkte ergaben keinen eindeutigen Vorteil für eine der Behandlungsgruppen. Bei kleinen Fallzahlen, unvollständig berichteten Daten, Ungleichgewichten in den berichteten Ausgangswerten und vielseitiger, nicht näher beschriebener Komedikation mit nicht auszuschließenden Effekten auf die COVID-Erkrankung, erlaubt diese Studie keine Schlüsse in Bezug auf Wirksamkeit oder Unwirksamkeit von Hydroxychloroquin.

3. Chen Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>

Jeweils 31 COVID-19-Patienten mit milden Erkrankungen, aber im CT nachgewiesener Pneumonie erhielten randomisiert entweder nur Best Supportive Care, und dazu gehörten neben Sauerstoff u. a. auch antivirale Substanzen, Antibiotika, Immunglobulin und Kortikosteroide - oder zusätzlich 400mg Hydroxychloroquin an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Berichtet wird, dass weder Patienten noch Behandler über die Zuordnung zu dem jeweiligen Behandlungsarm informiert waren; wie eine solche Verblindung erreicht wurde, wird jedoch nicht berichtet.

Endpunkte waren die Zeit bis zur klinischen Erholung, definiert als (1) Fieberfreiheit bzw. (2) Linderung des Hustens. Präspezifizierung eines primären Endpunktes und der primären Analyse bleiben unklar. Radiologische Veränderungen wurden durch CTs an Tag 0 und Tag 6 erfasst (Verschlimmerung, keine Veränderung, moderate und signifikante Verbesserung).

Hinsichtlich Alter und Geschlecht unterschieden sich die beiden Gruppen nicht. Andere relevante Ausgangswerte wurden nicht berichtet. Nicht alle eingeschlossenen Patienten hatten bei Studieneinschluss Fieber (N=22 HCQ; N=17 Kontrolle) oder Husten (N=22 HCQ; N=15 Kontrolle). Ob diese Patienten sich hinsichtlich ihrer Ausgangscharakteristika zwischen den Gruppen unterschieden, wird nicht beschrieben. Fieberfreiheit wurde im Mittel nach 2,2 Tagen in der HCQ-Gruppe, und nach 3,2 Tagen in der Kontrollgruppe, Hustenlinderung nach 2,0 Tagen in der HCQ-Gruppe und nach 3,1 Tagen in der Kontrollgruppe erreicht; die Unterschiede waren jeweils statisch signifikant. Im CT zeigten sich in der HCQ-Gruppe bei mehr Patienten eine Verbesserung als in der Kontrollgruppe (80 % vs. 55 %). Allerdings sind die Befunde zu Studienbeginn nicht berichtet, so dass nicht nachgehalten werden kann, ob diese gleichverteilt waren oder ob es Ungleichgewichte zwischen den Gruppen gab. Bei vier Patienten in der Kontrollgruppe entwickelt sich eine schwere Erkrankung. Was dies genau bedeutet, ist nicht beschrieben. Nebenwirkungen wurden bei zwei Patienten in der HCQ-Gruppe, einmal Kopfschmerzen, einmal Hautausschlag – beide mit Schweregrad mild - beschrieben.

Die insgesamt kleinen Fallzahlen, das offene Studiendesign und die unvollständig beschriebenen Ausgangsdaten beider Gruppen sowie die unklare Präspezifizierung erlauben keinen sicheren wissenschaftlichen Beweis einer klinisch relevanten Wirksamkeit von Hydroxychloroquin bei mild an COVID-19 Erkrankten, da ein relevantes Bias nicht hinreichend ausgeschlossen werden kann. Dennoch können die publizierten Daten mit allen Einschränkungen als Hinweis auf eine Wirksamkeit von Hydroxychloroquin bei dieser Population gesehen werden.

4. **Molina JM et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Medecine et maladies infectieuses*. Doi: <https://doi.org/doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006>**

Infolge der Studie von *Gautret et al* (wir berichteten) untersuchten die Autoren bei 11 konsekutiv aufgenommenen COVID-Patienten die klinischen und virologischen Befunde. Alle Patienten erhielten Hydroxychloroquin 600mg/Tag an 10 aufeinanderfolgenden Tagen plus Azithromycin (500mg an Tag 1 und 250mg an Tag 2-5). 8/11 Patienten hatten relevante Komorbiditäten; 10/11 Patienten hatten Fieber und benötigten Sauerstoff mittels Nasensonde. Innerhalb von fünf Tagen starb ein Patient, zwei wurden auf die Intensivstation verlegt; ein Patient hatte eine potentiell gefährliche kardiale Nebenwirkung (QT-Intervall Verlängerung > 60 ms).

Anders als von Gautret berichtet, waren in dieser Untersuchung die Nasenrachenabstriche an Tag 5 bzw. 6 bei 80 % der Patienten viruspositiv. Die Autoren sehen die Gefahr nachteiliger Effekte auf den klinischen Verlauf und finden keine Bestätigung einer beschleunigten Virusausscheidung.

Wir teilen die Einschätzung der Autoren, dass randomisierte klinische Studien zur Beantwortung der Frage, ob HCQ bei COVID-19 wirksam und sicher ist, erforderlich sind.



Prof. Dr. Karl Broich



Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL

+49 (0)228 99 307-3219

FAX

+49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL

leitung@bfarm.de

INTERNET

www.bfarm.de

Bonn, 07.04.2020

GESCHZ 3.01-2020-62532

Initiativbericht an das BMG zu kürzlich erschienenen Publikationen über Hydroxychloroquin und Favipiravir bei COVID-19

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Im Nachgang zu unseren Berichten vom 23.03.2020 und 01.04.2020 berichten wir Ihnen heute zu vier Publikationen zur Anwendung von Hydroxychloroquin, Favipiravir und Arbidol bei COVID-19.

Wie bei einer Reihe der Publikationen, die früheren Berichten des BfArM an das BMG zugrunde lagen, handelt es sich auch bei all diesen Artikeln um sogenannte Preprints (Vorabdrucke). Dies sind Manuskripte, die die Autoren vor der Zertifizierung durch den Peer Review Prozess zur Verfügung stellen.

Vor der formellen Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift werden wissenschaftliche Artikel traditionell durch "Peer Review" zertifiziert. Dabei bewerten verschiedene Experten den Aufsatz und erkennen dabei möglicherweise Schwächen in den Annahmen, Methoden und Schlussfolgerungen. In der Regel veröffentlicht eine Zeitschrift einen Artikel erst dann, wenn die Herausgeber davon überzeugt sind, dass die Autoren auf die Bedenken der Gutachter eingegangen sind und dass die vorgelegten Daten die in dem Aufsatz gezogenen Schlussfolgerungen unterstützen. Da dieser Prozess langwierig sein kann, nutzen die Autoren "Preprints", wodurch es anderen Wissenschaftlern möglich ist, die Ergebnisse sofort zu sehen, zu diskutieren und zu kommentieren.

Die Leser sollten sich bewusst sein, dass diese "Preprints" sich teilweise wesentlich von den letztendlich veröffentlichten Artikeln unterscheiden können, Fehler enthalten können und

Informationen berichten, die von der wissenschaftlichen oder medizinischen Gemeinschaft (noch) nicht akzeptiert oder in irgendeiner Weise gebilligt wurden. Mitunter werden die Artikel aufgrund von Einwänden im Begutachtungsprozess hinsichtlich methodischer Fehler, falscher Schlussfolgerungen oder aus anderen Gründen nie veröffentlicht und der dazugehörige „Preprint“ zurückgezogen. So ist es beispielsweise auch mit der Publikation von Cai et al. geschehen, zu der wir am 01.04.2020 berichtet haben.

1. **Chang C et al.: Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial;**
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v2>

In einer prospektiven multizentrischen, randomisierten, unverblindeten Studie wurden 116 Patienten mit klinisch und radiologisch diagnostizierter COVID-19 Pneumonie entweder mit Favipiravir (1.600mg zweimal täglich an Tag 1, anschließend 600mg zweimal täglich) und 120 Patienten mit Arbidol (200mg dreimal täglich) an insgesamt 7-10 Tagen behandelt. Beide Arzneimittel sind in China für die Behandlung der Influenza zugelassen. Arbidol wurde in China für die COVID-19 Behandlung breit angewendet, und daher als Komparator gewählt. Primärer Endpunkt war die klinische Erholung an Tag 7, definiert als Normalisierung der Körpertemperatur, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und Linderung des Hustens.

Nicht alle relevanten demographischen Ausgangswerte und Krankheitscharakteristika bei Studienbeginn sind berichtet, bei den berichteten unterscheiden sich die Gruppen zum Teil; beispielweise sind die Patienten in der Arbidolgruppe älter. Auch sind Informationen zu weiteren, gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die als „conventional therapy“ und „symptomatic treatment“ bezeichnet werden, in diesem Preprint (noch) nicht veröffentlicht. Im Gesamtvergleich der Gruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im primären Endpunkt (51,6 % Erholung unter Arbidol; 61,2 % unter Favipiravir). Auch für die Subgruppen der Schwererkrankten und der mit Diabetes oder Bluthochdruck als Vorerkrankung zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. In der Subgruppe der moderat Erkrankten war der Unterschied signifikant zugunsten Favipiravir; 56 % vs. 71,4 % (P=0.019).

Neben gastrointestinalen und einzelnen neuropsychiatrischen Nebenwirkungen wurden Leberwerterhöhungen in beiden Gruppen mit ähnlicher Häufigkeit berichtet. Erhöhung der Harnsäurespiegel wurden unter Favipiravir häufiger beobachtet; zur Schwere der Nebenwirkungen fehlen Angaben. Diese Studie wurde ohne Placebo-/Best Supportive Care-Arm durchgeführt, so dass die Bedeutung der gefundenen Ergebnisse des primären Endpunktes nicht eingeordnet werden können.

Von einem negativen Einfluss von Arbidol auf den Erkrankungsverlauf ist aber eher nicht auszugehen. Es fehlen relevante Angaben zu den Krankheits- und Behandlungscharakteristika

der Patienten, sowie einige Teilergebnisse (z. B. in Hinblick auf die Sauerstoffsättigung). Nur wenn sich diesbezüglich (in der finalen Publikation) kein Ungleichgewicht zwischen den Gruppen zeigt, könnte diese Studie als ein Hinweis auf klinische Wirksamkeit von Favipiravir (genau: eine bessere klinische Wirksamkeit als Arbidol) bei Patienten mit moderater COVID-19 Erkrankung angesehen werden. Allerdings ist diese vorsichtige Schlussfolgerung aufgrund der unvollständigen Darstellung der Daten als vorläufig zu betrachten.

2. Chen J et al. Preliminary study of hydroxychloroquine sulfate in treating common coronavirus disease (COVID-19) patients in 2019; J Zhejiang Univ (Med Sci) 2020, Vol. 49 Issue (1): 0-0 doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03

Jeweils 15 Covid-19-Patienten erhielten entweder nur Best Supportive Care (und dazu gehörte auch inhalatives Interferon alpha, Arbidol und bei einigen Patienten auch Lopinavir/Ritonavir) oder Best Supportive Care und zusätzlich 400mg Hydroxychloroquin an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Primärer Endpunkt war Virusnegativität im Rachenabstrich an Tag 7. Die Gruppen unterschieden sich zu Studienbeginn etwas im Hinblick auf Alter der Patienten und die Zeit des Bestehens von Krankheitssymptomen. Die Patienten in der Testgruppe waren etwas älter und die Krankheitssymptome bestanden etwas länger. Ein Patient in der HCQ-Gruppe musste die Behandlung an Tag 4 wegen Verschlechterung des klinischen Zustandes abbrechen. Der Rachenabstrich war bei 86,7 % der Fälle der Testgruppe und 93,3 % der Kontrollgruppe an Tag 7 negativ; verschiedene klinische Endpunkte ergaben keinen eindeutigen Vorteil für eine der Behandlungsgruppen. Bei kleinen Fallzahlen, unvollständig berichteten Daten, Ungleichgewichten in den berichteten Ausgangswerten und vielseitiger, nicht näher beschriebener Komedikation mit nicht auszuschließenden Effekten auf die COVID-Erkrankung, erlaubt diese Studie keine Schlüsse in Bezug auf Wirksamkeit oder Unwirksamkeit von Hydroxychloroquin.

3. Chen Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>

Jeweils 31 COVID-19-Patienten mit milden Erkrankungen, aber im CT nachgewiesener Pneumonie erhielten randomisiert entweder nur Best Supportive Care, und dazu gehörten neben Sauerstoff u. a. auch antivirale Substanzen, Antibiotika, Immunglobulin und Kortikosteroide - oder zusätzlich 400mg Hydroxychloroquin an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Berichtet wird, dass weder Patienten noch Behandler über die Zuordnung zu dem jeweiligen Behandlungsarm informiert waren; wie eine solche Verblindung erreicht wurde, wird jedoch nicht berichtet. Endpunkte waren die Zeit bis zur klinischen Erholung, definiert als (1) Fieberfreiheit bzw. (2) Linderung des Hustens. Präspezifizierung eines primären Endpunktes und der primären

Analyse bleiben unklar. Radiologische Veränderungen wurden durch CTs an Tag 0 und Tag 6 erfasst (Verschlimmerung, keine Veränderung, moderate und signifikante Verbesserung).

Hinsichtlich Alter und Geschlecht unterschieden sich die beiden Gruppen nicht. Andere relevante Ausgangswerte wurden nicht berichtet. Nicht alle eingeschlossenen Patienten hatten bei Studieneinschluss Fieber (N=22 HCQ; N=17 Kontrolle) oder Husten (N=22 HCQ; N=15 Kontrolle). Ob diese Patienten sich hinsichtlich ihrer Ausgangscharakteristika zwischen den Gruppen unterschieden, wird nicht beschrieben. Fieberfreiheit wurde im Mittel nach 2,2 Tagen in der HCQ-Gruppe, und nach 3,2 Tagen in der Kontrollgruppe, Hustenlinderung nach 2,0 Tagen in der HCQ-Gruppe und nach 3,1 Tagen in der Kontrollgruppe erreicht; die Unterschiede waren jeweils statisch signifikant. Im CT zeigten sich in der HCQ-Gruppe bei mehr Patienten eine Verbesserung als in der Kontrollgruppe (80 % vs. 55 %). Allerdings sind die Befunde zu Studienbeginn nicht berichtet, so dass nicht nachgehalten werden kann, ob diese gleichverteilt waren oder ob es Ungleichgewichte zwischen den Gruppen gab. Bei vier Patienten in der Kontrollgruppe entwickelt sich eine schwere Erkrankung. Was dies genau bedeutet, ist nicht beschrieben. Nebenwirkungen wurden bei zwei Patienten in der HCQ-Gruppe, einmal Kopfschmerzen, einmal Hautausschlag – beide mit Schweregrad mild - beschrieben.

Die insgesamt kleinen Fallzahlen, das offene Studiendesign und die unvollständig beschriebenen Ausgangsdaten beider Gruppen sowie die unklare Präspezifizierung erlauben keinen sicheren wissenschaftlichen Beweis einer klinisch relevanten Wirksamkeit von Hydroxychloroquin bei mild an COVID-19 Erkrankten, da ein relevantes Bias nicht hinreichend ausgeschlossen werden kann. Dennoch können die publizierten Daten mit allen Einschränkungen als Hinweis auf eine Wirksamkeit von Hydroxychloroquin bei dieser Population gesehen werden.

4. **Molina JM et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Medecine et maladies infectieuses*. Doi: <https://doi.org/doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006>**

Infolge der Studie von *Gautret et al* (wir berichteten) untersuchten die Autoren bei 11 konsekutiv aufgenommenen COVID-Patienten die klinischen und virologischen Befunde. Alle Patienten erhielten Hydroxychloroquin 600mg/Tag an 10 aufeinanderfolgenden Tagen plus Azithromycin (500mg an Tag 1 und 250mg an Tag 2-5). 8/11 Patienten hatten relevante Komorbiditäten; 10/11 Patienten hatten Fieber und benötigten Sauerstoff mittels Nasensonde. Innerhalb von fünf Tagen starb ein Patient, zwei wurden auf die Intensivstation verlegt; ein Patient hatte eine potentiell gefährliche kardiale Nebenwirkung (QT-Intervall Verlängerung > 60 ms).

Anders als von *Gautret* berichtet, waren in dieser Untersuchung die Nasenrachenabstriche an Tag 5 bzw. 6 bei 80 % der Patienten viruspositiv. Die Autoren sehen die Gefahr nachteiliger

Effekte auf den klinischen Verlauf und finden keine Bestätigung einer beschleunigten Virusausscheidung.

Wir teilen die Einschätzung der Autoren, dass randomisierte klinische Studien zur Beantwortung der Frage, ob HCQ bei COVID-19 wirksam und sicher ist, erforderlich sind.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <111@bmg.bund.de>
<11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>; 7
CC: BfArM <7@bfarm.de>; 77 <77@bfarm.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>
Gesendet am: 30.12.2022 14:51:55
Betreff: Initiativbericht: "Lagevrio - Aktualisierung der PI aufgrund
eines Signals zu Bradykardie"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Initiativbericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 30.12.2022

GESCHZ 77-2022-62338

Lagevrio - Aktualisierung der PI aufgrund eines Signals zu Bradykardie

Initiativbericht

Anlage 1: Molnupiravir Signal Assessment Report – Bradycardia

Anlage 2: Conditions for Supply – DE-Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise

Anlage 3: Hinweise für den Anwender + Dosierung

Berichterstatter/in: [REDACTED]

Wir haben im Rahmen unserer Signaldetektion Fallmeldungen in EVDAS bezüglich Bradykardie bewertet und kommen sowohl nach unserer eigenen Bewertung wie auch nach der Rückmeldung von MSD zu dem Schluss, dass die auf unserer Webseite eingestellten „Hinweise für den Anwendenden“ sowie der Disclaimer im Dokument „Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise“ um die entsprechende Nebenwirkung ergänzt werden sollten. Dies erscheint auch erforderlich und zwar vor dem Hintergrund, dass eine Entscheidung des CHMP zum vorliegenden Zulassungsantrag für Lagevrio erst im März 2023 ansteht (oral explanation im Februar 2023).

Unseren Bewertungsbericht (Anlage 1) und die entsprechenden Änderungsvorschläge (Anlage 2 und 3) haben wir beigelegt.

Eine weitergehende direkte Information der Fachkreise (mittels RHB) zu dieser neuen Nebenwirkung erachten wir als nicht erforderlich, da ein Risiko für Bradykardie bekanntermaßen bereits durch die Covid-19-Erkrankung besteht und für eine entsprechende Reaktion unter Molnupiravir daher keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten wären.

Wir würden vor der Aktualisierung unserer Webseite auch die Firma MSD entsprechend unterrichten.

Wir bitten um Zustimmung zu den Änderungen und dem geplanten Vorgehen.

i.V. K. Broich

Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 30.12.2022

GESCHZ 77-2022-62338

Lagevrio - Aktualisierung der PI aufgrund eines Signals zu Bradykardie

Initiativbericht

Anlage 1: Molnupiravir Signal Assessment Report – Bradycardia

Anlage 2: Conditions for Supply – DE-Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise

Anlage 3: Hinweise für den Anwender + Dosierung

Berichterstatter/in: [REDACTED]

Wir haben im Rahmen unserer Signaldetektion Fallmeldungen in EVDAS bezüglich Bradykardie bewertet und kommen sowohl nach unserer eigenen Bewertung wie auch nach der Rückmeldung von MSD zu dem Schluss, dass die auf unserer Webseite eingestellten „Hinweise für den Anwendenden“ sowie der Disclaimer im Dokument „Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise“ um die entsprechende Nebenwirkung ergänzt werden sollten. Dies erscheint auch erforderlich und zwar vor dem Hintergrund, dass eine Entscheidung des CHMP zum vorliegenden Zulassungsantrag für Lagevrio erst im März 2023 ansteht (oral explanation im Februar 2023).

Unseren Bewertungsbericht (Anlage 1) und die entsprechenden Änderungsvorschläge (Anlage 2 und 3) haben wir beigelegt.

Eine weitergehende direkte Information der Fachkreise (mittels RHB) zu dieser neuen Nebenwirkung erachten wir als nicht erforderlich, da ein Risiko für Bradykardie bekanntermaßen bereits durch die Covid-19-Erkrankung besteht und für eine entsprechende Reaktion unter Molnupiravir daher keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen zu beachten wären.

Wir würden vor der Aktualisierung unserer Webseite auch die Firma MSD entsprechend unterrichten.

Wir bitten um Zustimmung zu den Änderungen und dem geplanten Vorgehen.

Prof. Dr. Karl Broich

BfArM evaluation report of a potential signal on bradycardia and molnupiravir (Lagevrio) addressing company's response

This report concerns the evaluation performed by BfArM of a potential signal on bradycardia and molnupiravir (Lagevrio) on 02 August 2022 and amended after response received from MSD and with additional cases retrieved from Eudravigilance until 17 November 2022.

- **Bradycardia**

IT-009507513-2202ITA001434

This spontaneous report has been received from a physician through an MSL Virology regarding a 79 years old male patient. The patient's medical history included lung cancer. Concomitant medication was not reported. On an unknown date, the patient started therapy with molnupiravir (manufacturer unknown) (strength, dose, frequency, indication, lot# and expiration date were not reported; oral route). On an unknown date (reported as during the course of the third day of therapy with molnupiravir (manufacturer unknown) and after taking of 20 capsules), the patient experienced symptomatic bradycardia. The therapy with molnupiravir (manufacturer unknown) was discontinued and the adverse event symptomatic bradycardia regressed and then the patient completely recovered from the adverse event. The causality assessment was not reported. Upon internal review, the event symptomatic bradycardia was considered to be medically significant.

Assessor's comment:

Probably related to Molnupiravir in the absence of alternative explanations and a temporal relationship including a positive de-challenge. However, important information is missing, i.e. dates of therapy and onset of the event.

JP-MSD-2202JPN001681JAA

Time-to-Onset and Rechallenge matrix table			
Reaction/Event (MedDRA LLT)	Drug	TTO	Rechallenge? / Reaction recurred?
Bradycardia	Flutiform [FORMOTEROL FUMARATE, FLUTICASONE PROPIONATE]	0 days	-
	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	0 days	-

Information on a 65-year-old male inpatient was obtained from a physician. The patient had the underlying disease/complication of COVID-19 (Intensity of COVID-19 illness; mild), bronchial asthma, rhinitis, ^bradycardia^ and a medical history of hemorrhoids (resected). The history of adverse drug reactions was unknown. No treatment other than drugs was given. On 25-JAN-2022, the patient was placed on therapy with molnupiravir ^capsule 200mg^(LAGEVRIO CAPSULES 200MG) 800 mg 2 times/day for COVID-19 treatment. Other suspected drug included fluticasone propionate/formoterol fumarate hydrate (FLUTIFORM) (Start date: 25-JAN-2022, Dose: 1-2 inhalations/time, bid, Indication: Bronchial asthma). No other concomitant drugs were reported. On 23-JAN-2022, COVID-19 occurred. On 25-JAN-2022,

administration of molnupiravir was started (as described above). Bradycardia developed. Heart rate: 54 beats per minute. On 28-JAN-2022, heart rate: 40 beats per minute. On 30-JAN-2022, administration of molnupiravir was completed. On 31-JAN-2022, COVID-19 resolved. ^^As of 09-FEB-2022^^, bradycardia had not resolved. Action taken with fluticasone propionate and formoterol fumarate hydrate was ongoing. ^^In February 2022, the patient was discharged. At the time of report, the latest outcome of bradycardia was unknown. ^^ Reporter's comment: There had been bradycardia before hospitalization, and there was no causality. The reporting physician considered fluticasone propionate/formoterol fumarate hydrate as a suspected drug for bradycardia. The reporting physician ^^felt that bradycardia was not related to molnupiravir. ^^ The reporting physician judged bradycardia to be non-serious. ^^Upon internal review, bradycardia was considered serious (medically significant).^^ Updated information received on 17-FEB-2022 from the reporting physician has been captured in between double caret (^). Clinical course has been updated.

Company Causality Assessment: Based on the clinically relevant information currently available for this individual case, the reported event Bradycardia is considered unlikely related to LAGEVRIO therapy. The evidence is not sufficient to suggest a relationship between the therapy and the reported serious adverse event. Causality assessment is impacted by the patient's history of bradycardia, underlying COVID-19, and negative dechallenge.

Assessor's comment:

Unlikely in spite of temporal relationship because of an alternative explanation (patient's medical history of bradycardia) which is more likely, and a negative de-challenge.

JP-MSD-M2022-10431

Time-to-Onset and Rechallenge matrix table			
Reaction/Event (MedDRA LLT)	Drug	TTO	Rechallenge? / Reaction recurred?
Bradycardia	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	2 days	-

Information on a 51-year-old male patient was obtained from a physician. The patients had the underlying diseases/complications of SARS-CoV-2 infection, hypertension, and dyslipidaemia. On 07-MAR-2022, the patient was placed on therapy with molnupiravir (LAGEVRIO CAPSULES 200MG) at 800 mg x 2 times/day for SARS-CoV-infection Other suspected drugs were doxazosin mesilate (DOXAZOSIN) (start date: unknown, dose: unknown, indication for use: unknown), atenolol (ATENOLOL) (start date: unknown, dose: unknown, indication for use: unknown), amlodipine besilate/atorvastatin calcium trihydrate (AMALUET) (start date: unknown, dose: unknown, indication for use: unknown), and telmisartan/amlodipine besilate combination agent (AMALUET) (start date: unknown, dose: unknown, indication for use: unknown). No other concomitant drugs were reported. On 07-MAR-2022, administration of molnupiravir was started (as described above). The patient was being followed up for hypertension and dyslipidaemia. In March 2022, SpO₂ level reached 97 or 99. On 09-MAR-2022, pulse rate: <= 50/min (bradycardia developed). Administration of molnupiravir was continued. On 17-MAR-2022, when the patient was contacted over the phone, the patient complained that his pulse dropped below 50/min, causing the alarm to sound when the patient started checking SpO₂ with a pulse oximeter a few days earlier. The patient had been taking beta blockers and blood pressure drugs, but the blood pressure monitor never showed a level below the HR of

60/min, and the alarm had never sounded. On 12-MAR-2022, oral administration of molnupiravir was completed. On 13-MAR-2022, when the patient was contacted over the phone, the patient said that the alarm had not sounded (bradycardia resolved). Upon internal review, bradycardia was determined to be serious (medically significant). Reporter's comment: Not provided. The reporting physician concluded that bradycardia was related to molnupiravir, and determined the complications (hypertension, dyslipidaemia) and concomitant drugs (DOXAZOSIN, ATENOLOL, AMALUET, AMALUET) to be factors other than molnupiravir. The reporting physician determined bradycardia to be non-serious.

Assessor's comment:

Probable because of temporal relationship and positive de-challenge.

IT-MINISAL02-861648

Time-to-Onset and Rechallenge matrix table

Reaction/Event (MedDRA LLT)	Drug	TTO	Rechallenge? / Reaction recurred?
Hypotension	MOLNUPIRAVIR [MOLNUPIRAVIR]	2 days	-
Bradycardia	MOLNUPIRAVIR [MOLNUPIRAVIR]	2 days	-

- Azioni intraprese (farmaci sospesi) - Origine etnica (caucasica (bianca)) 4.4 g/dl

Assessor's comment:

This report refers to a 96-years old female patient experiencing hypotension and bradycardia two days after start of molnupiravir. Concomitantly, she took Olpress 20 mg for hypertension. This case is considered unclassifiable because substantial information is missing, in spite of a temporal relationship.

JP-MSD-2203JPN000221J

Time-to-Onset and Rechallenge matrix table

Reaction/Event (MedDRA LLT)	Drug	TTO	Rechallenge? / Reaction recurred?
Bradycardia	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	1 days	-

Information on an 82-year-old male inpatient was obtained from two pharmacists. The patient had the underlying disease/complication of infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a medical history of diabetes and hypertension, and a history of alcohol consumption. The patient had no history of adverse reactions, smoking, or allergies. ^^There were probably no complications or medical history of heart disease, including bradyarrhythmia (no medical record).^^ On 27-FEB-2022, the patient was placed on therapy with molnupiravir capsule 200mg (LAGEVRIO CAPSULES 200MG) 800mg twice every day for infection caused by SARS-CoV-2. Concomitant medications included metformin hydrochloride (METGLUCO), candesartan cilexetil (BLOPRESS, fenofibrate (TRICOR), sitagliptin phosphate hydrate (JANUVIA TABLETS 50MG), ipragliflozin L-proline (SUGLAT), and Juzentaihoto (TSUMURA JUZENTAIHOTO EXTRACT GRANULES FOR ETHICAL USE). On 27-FEB-2022, the patient was diagnosed with COVID-19 (infection caused by SARS-CoV-2), and was admitted to the reporting hospital (Date of diagnosis of COVID-19: 27-FEB-2022). The patient started taking molnupiravir that was prescribed at the reporting hospital on the same day (as described above). There were no adverse reactions upon administration. ^^Heart rate (HR): 55 beats per minute.^^ On 28-FEB-2022, mornupiravir taken after breakfast. Heart rate

(HR) decreased to 42/min in the evening, bradycardia symptoms developed (bradycardia developed, hospitalization prolonged for the treatment). Administration of molnupiravir was discontinued due to continued bradycardia. Electrocardiogram HR 42, sinus rhythm, PR interval 212 ms, first-degree atrioventricular block. ^^On the same day at 20:00, heart rate (HR): 55 beats per minute.^^ Bradycardia resolved. At the time of reporting, ^^there was no ECG before or after the start of molnupiravir. There were no other subjective symptoms during bradycardia.^^ There were no other measures or diagnoses that might affect the occurrence of adverse reactions, etc. There was no re-administration of molnupiravir. The reporting pharmacist A's comments: The patient had been taking oral medications other than molnupiravir since before hospitalisation, and no adverse reactions occurred during that time. A causal relationship to molnupiravir cannot be ruled out because the symptoms developed after administration of molnupiravir. The reporting pharmacist A concluded that bradycardia was related to molnupiravir. The reporting pharmacist B did not assess the relationship of bradycardia to molnupiravir.

Assessor's comment:

Probable due to temporal relationship and positive de-challenge.

JP-MSD-M2022-22064

Time-to-Onset and Rechallenge matrix table			
Reaction/Event (MedDRA LLT)	Drug	TTO	Rechallenge? / Reaction recurred?
Bradycardia	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	28 days	-
Underdose	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	0 days	-
Renal failure	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	28 days	-
Stomach mass	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	28 days	-
Scheduled daily dosing taken less frequently	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	0 days	-
Hyperkalaemia	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	28 days	-

Information has been received from a physician concerning a 92-year-old male patient. ^^The patient had the primary disease or complication of coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, "slightly impaired renal function," hypertension, and hyperuricemia, a history of SARS-CoV-2 infection, malignant lymphoma, prostate cancer, aggravated hepatitis B, and ruptured abdominal aneurysm, and a surgical history of cataract. On 04-MAY-2022, the patient was placed on therapy with molnupiravir (LAGEVRIO CAPSULES 200MG) 800 mg × 1 time/day for SARS-CoV-2 infection. Other suspected drugs included amlodipine besilate (AMLODIN) (Start date: unknown; Dose: 2.5 mg × 1 dose/dose; Indication: unknown) and febuxostat (FEBURIC) (Start date: unknown; Dose: 10 mg × 1 time/day; Indication: unknown). No other concomitant drugs were reported. On an unspecified date, administration of amlodipine besilate and febuxostat was started (as described above). On 04-MAY-2022, the second infection of coronavirus. The patient took molnupiravir (as described above). On 09-MAY-2022, administration of molnupiravir was discontinued. On 01-JUN-2022, due to his advanced age, the kidney function was already a bit poor, but the function got extremely worse (renal failure occurred). The patient developed hyperkalaemia, severe bradycardia, and gastric lesser curvature mass. In 2022, the patient was hospitalized for medical treatment. The treatment detail was unknown because the medical intervention was provided at the arrival to Hospital A as inpatient care. On 07-JUN-2022, recovery was confirmed by detailed examination (Hyperkalaemia and gastric lesser curvature mass resolved.). At the time of reporting, the outcome of renal failure and severe bradycardia was unknown. Administration of amlodipine besilate and febuxostat was continued.^^ Reporter's

comment: I think it might be a side effect of molnupiravir. ^^The reporting physician determined that the renal failure, hyperkalemia, severe bradycardia, and gastric lesser curvature mass were not related to molnupiravir. The reporting physician identified amlodipine besilate and febuxostat as suspect drugs.^^ Upon internal review, "renal failure" "hyperkalaemia" and "severe bradycardia" were considered serious (medically significant). ^^ Updated information received on 15-JUN-2022 has been captured in between double caret (^). Patient information, drug information, adverse event, narrative, and reporter comment have been updated. Company Causality Assessment: Based on the limited information currently available for this case, a reasonable possibility to suggest a relationship between LAGEVRIO therapy and the reported serious events of hyperkalemia, bradycardia, stomach mass, and renal failure cannot be established. Causality assessment is impacted by reported onset, three weeks after last dose of therapy. However, additional information regarding additional clinical details/complete clinical course, diagnostic evaluation is required for a proper assessment.

Assessor's comment:

Unlikely due to poor temporal relationship (bradycardia occurred 28 days after discontinuation of molnupiravir).

IT-009507513-2206ITA006970

This spontaneous report has been received from a pharmacist and the Pre-License Patient Access Program, for molnupiravir, concerning an 89-years-old female patient. Her concurrent conditions included hypertension and heart failure, under pharmaceutical therapy (not specified). The patient's pertinent medical history, concurrent conditions, previous drug reactions, allergies, and concomitant medications were not provided. On an unreported date, the patient started therapy with molnupiravir, capsule, orally (manufacturer unknown) (formulation, strength, dose, frequency, lot number, and expiration date were not reported) as a treatment for COVID-19 infection. On an unknown date (reported as during the course of treatment with molnupiravir) the patient presented mild bradycardia, and, on 17-JUN-2022, the patient took the last dose of molnupiravir, as the previous schedule (dose not changed). On 18-JUN-2022, the patient experienced a serious hypertensive attack (hypertensive crisis) for which she was transported to the hospital emergency room (ER), by ambulance, where she remained for observation for 6 hours. The reporter stated that, since the patient suffered from hypertension and heart failure, controlled by pharmaceutical therapy, both the bradycardia, and serious hypertensive attack were probably related to hypertension and heart failure. In addition, the reporter stated that also the physicians who visited the patient on 18-JUN-2022 felt that the adverse events bradycardia and serious hypertensive attack were related to the patient's disease and conditions because she was a fragile patient and to COVID-19. Moreover, they only reported into medical records that the patient ended the therapy with molnupiravir the day before the admission to the ER. On 21-JUN-2022, the patient was again admitted to the ER for another hypertensive crisis, and she was discharged from the ER on the same date, after a few hours. The reporter stated that also that last hypertensive crisis was considered by physicians due to COVID-19 and to the patient's disease and conditions and that the patient's pulmonary condition was good and the therapy with molnupiravir was effective. The outcome of the events was not provided. The causality assessment between the events bradycardia, and both hypertensive crisis was not reported.

Assessor's comments:

Unlikely because of weak temporal relationship (bradycardia occurred the day after discontinuation of molnupiravir) and alternative explanations (medical history, underlying conditions).

Assessor's overall conclusion:

In total, there are seven reports for bradycardia, of which three are from Italy and four from Japan. In three cases, causal relationship to molnupiravir was considered probable, because of temporal relationship, missing alternative explanations, and positive de-challenge. In three cases, relationship was considered unlikely, and one report was considered unclassifiable. Most, but not all of the related cases were geriatric patients. Although bradycardia is known to be associated with severe COVID-19 a contribution to an increased risk by molnupiravir cannot be excluded taking into account the three cases of positive de-challenge. Therefore bradycardia is thought of as a new potential signal that should be closely monitored. The sponsor (MSD) is asked to provide a cumulative analysis of data for bradycardia from clinical trials as well as from literature and from post marketing experience in order to further evaluate this potential signal.

COMPANY RESPONSE (submitted to BfArM on 18 August 2022):

Based on evaluation of data from clinical trials, the nonclinical program, medical literature, and post-marketing experience, there is no evidence to suggest a causal relationship between molnupiravir and bradycardia and no action is warranted at this time. The Company will continue to monitor reports of bradycardia via routine pharmacovigilance.

Clinical Trials

Unblinded clinical data are available for a total of 1515 participants who received any molnupiravir (herein referred to as MOV or MK-4482) dose, including 969 who received at least one dose of the 800 mg Q12H for 5 days dosing regimen. The clinical trials and the study populations are listed in Table 1.

Table 1: Number of Participants Who Received MOV in Completed Unblinded Clinical Trials

Study		Number of Participants	
Protocol Number (Study Phase)	Study Population	As Treated Population (Any Dose of MOV)	MOV 800 mg Q12H
P002 (Phase 2/3)	Non-hospitalized COVID-19 patients	Phase 3 (Part 2): 710	Phase 3 (Part 2): 710 ^a
		Phase 2 (Part 1): 225	Phase 2 (Part 1): 74 ^a
P006 (Phase 2a)	Non-hospitalized COVID-19 patients	140	55 ^a
P001 (Phase 2)	Hospitalized COVID-19 patients	218	72 ^a
P007 (Phase 2a)	Hospitalized COVID-19 patients	47	25
P004 (Phase 1)	Healthy volunteers	100	6 ^a
P012 (Phase 1)	Healthy volunteers	24	12 ^b
P008 (Phase 1)	Healthy volunteers	51	15 ^a
Total		1515	969

^a Participants received at least 1 dose of MOV 800 mg in a dosing regimen of Q12H for 5 or 5.5 days.

^b Participants received at least 1 dose of MOV 800 mg in a dosing regimen of Q12H for 10.5 days.

There were no reports of the adverse event (AE) *bradycardia* in P002 Part 1 (Phase 2) or Part 2 (Phase 3), P004, P006, P008 or P012. In P001, *bradycardia* was reported in 1 hospitalized participant in 400 mg MOV group (1/73, 1.4%); the AE was not assessed as drug-related by the investigator, was not serious, and did not result in drug discontinuation. *Bradycardia* was reported in 1 hospitalized participant in the placebo group in P007 (1/24, 4.7%); the AE was serious and associated with hypotension, was not assessed as drug-related by the investigator, and resulted in drug interruption.

In addition to the unblinded data from the trials described above, review of blinded data in the ongoing clinical study P013 evaluating MOV for post-exposure prophylaxis of COVID-19 (as of 03-Aug-2022, approximately 1180 participants have been randomized 1:1 to receive MOV 800 mg Q12H or placebo) did not identify any reports of the AE *bradycardia*.

Across the unblinded clinical trials, no clinically meaningful differences in change in vital signs were observed as a function of dose or treatment. The mean change in heart rate measurements over time in the integrated safety population (participants who received at least one dose of 800 mg MOV in a dosing regimen of 800 mg Q12H for 5 days in Parts 1 and 2 of P002 and placebo groups) are presented in Table 2.

**Table 2: Mean Change (SD) in Vital Sign Measurements from Baseline over Time All Participants as Treated Population
MK-4482-002 (Part 1 and Part 2 Combined)**

			Baseline		Value		Mean Change	
Visit	Treatment	N	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]	Mean (SD)	[Min, Max]
Heart Rate (beats/min)								
Day 3	MK-4482 800 mg	761	84.42 (12.12)	[52.00, 121.00]	81.39 (11.82)	[51.00, 122.00]	- 3.03 (11.04)	[-45.00, 38.00]
	Placebo	756	83.48 (13.21)	[51.00, 123.00]	81.73 (12.45)	[51.00, 128.00]	- 1.76 (11.06)	[-52.00, 44.00]
EOT (Day 5)	MK-4482 800 mg	757	84.24 (12.13)	[52.00, 121.00]	79.59 (11.34)	[46.00, 123.00]	- 4.65 (11.80)	[-45.00, 32.00]
	Placebo	748	83.52 (13.27)	[51.00, 123.00]	80.14 (12.19)	[49.00, 133.00]	- 3.39 (12.37)	[-42.00, 34.00]
Day 10	MK-4482 800 mg	723	84.28 (12.14)	[52.00, 121.00]	78.41 (10.76)	[51.00, 127.00]	-5.87 (13.10)	[-50.00, 59.00]
	Placebo	718	83.65 (13.22)	[51.00, 123.00]	78.01 (11.34)	[47.00, 126.00]	-5.63 (13.38)	[-61.00, 31.00]
Day 15	MK-4482 800 mg	732	84.35 (12.20)	[52.00, 121.00]	78.72 (11.12)	[53.00, 123.00]	-5.63 (13.97)	[-42.00, 67.00]
	Placebo	723	83.58 (13.34)	[51.00, 123.00]	78.22 (11.16)	[49.00, 134.50]	-5.36 (13.91)	[-59.00, 36.00]
Day 29	MK-4482 800 mg	712	84.21 (12.23)	[52.00, 121.00]	77.56 (10.43)	[52.00, 115.00]	-6.64 (13.53)	[-48.00, 35.00]
	Placebo	717	83.67 (13.36)	[51.00, 123.00]	77.64 (10.93)	[51.00, 117.00]	-6.03 (14.39)	[-63.00, 43.00]

The Company's safety database was searched cumulatively through 02-Aug-2022 for valid cases from spontaneous and non-interventional study sources which reported the preferred term (PT) *bradycardia*. A total of 8 cases were identified. Seven of these 8 cases were included in the Agency's evaluation report. The one case of *bradycardia* not included in the report is described below:

2207JPN001808J

This spontaneous report from Japan was received from a pharmacist regarding a male patient "9 decades" of age with SARS-CoV-2 and chronic bronchitis. On an unknown date, the patient started treatment with molnupiravir capsule 200mg (800mg twice daily orally). Concomitant drugs were not reported. On an unknown day (reported as the 2nd day after molnupiravir), the "side effect of bradycardia developed, so molnupiravir was discontinued".

The outcome of bradycardia was unknown, and the reporting pharmacist did not assess the seriousness of bradycardia or report the causal relationship of bradycardia to molnupiravir.

Response to a request for further information was obtained on 08-AUG-2022. The reporting pharmacist indicated that the patient refused to provide further information and reported that "the causal relationship between bradycardia and molnupiravir is unknown. It is possible that there was a history of bradycardia which may have been identified after coronavirus 19 (COVID-19) infection and administration of molnupiravir."

Company's assessment: *The case contains insufficient information to assess causality. The past medical history, concomitant medication, and dates of molnupiravir administration were not provided. In addition, clinical details of the event such as baseline heart rate and heart rate at the time of the event of bradycardia, how the heart rate was measured, how long bradycardia persisted, whether the event was symptomatic, and the event outcome were also not provided.*

Assessor's comment:

Case included also in EV (JP-009507513-2207). Due to temporal relationship, causality is deemed at least possible in this case. Although data quality is rather low, this case needs to be added to the previously assessed reports with an at least possible causal relationship to molnupiravir.

Of the 7 cases outlined in the Agency report, 4 were determined by the assessor as unlikely to be related to molnupiravir and 3 were determined by the assessor as possibly related to molnupiravir. The 3 cases determined in the Agency's report as possibly related to molnupiravir are detailed below. The summaries and "Agency Assessor's comment" are provided verbatim from the Agency report, followed by Company assessment.

IT-009507513-2202ITA001434

This spontaneous report has been received from a physician through an "MSL Virology" regarding a 79-year-old male patient. The patient's medical history included lung cancer. Concomitant medication was not reported. On an unknown date, the patient started therapy with molnupiravir (manufacturer unknown) (strength, dose, frequency, indication, lot#, and expiration date were not reported; oral route). On an unknown date (reported as during the course of the third day of therapy with molnupiravir [manufacturer unknown] and after taking of 20 capsules), the patient experienced symptomatic bradycardia. The therapy with molnupiravir (manufacturer unknown) was discontinued and the adverse event symptomatic bradycardia regressed and then the patient

completely recovered from the adverse event. The causality assessment was not reported. Upon internal review, the event symptomatic bradycardia was considered to be medically significant.

Assessor's comment:

Probably related to Molnupiravir in the absence of alternative explanations and a temporal relationship including a positive de-challenge. However, important information is missing, i.e. dates of therapy and onset of the event.

Company's assessment: *The case contains insufficient information to determine causality. Concomitant medications, dates of treatment with molnupiravir, the date of event onset of bradycardia, the date the patient recovered from this event, baseline heart rate, the heart rate at the time of the event, whether an ECG was performed, the nature of symptoms associated with the event, and severity and outcome of COVID-19 were not provided. Follow-up attempts to obtain more information were not successful.*

Assessor's comment:

Although case description is not complete, information received justifies causality assessment as "probable".

JP-MSD-M2022-10431

Information on a 51-year-old male patient was obtained from a physician. The patient had the underlying diseases/complications of SARS-CoV-2 infection, hypertension, and dyslipidaemia. On 07-MAR-2022, the patient was placed on therapy with molnupiravir (LAGEVRIO CAPSULES 200MG) at 800 mg x 2 times/day for SARS-CoV-infection. Other suspected drugs were doxazosin mesilate (DOXAZOSIN) (start date: unknown, dose: unknown, indication for use: unknown), atenolol (ATENOLOL) (start date: unknown, dose: unknown, indication for use: unknown), amlodipine besilate/atorvastatin calcium trihydrate (AMALUET) (start date: unknown, dose: unknown, indication for use: unknown), and telmisartan/amlodipine besilate combination agent (AMALUET) (start date: unknown, dose: unknown, indication for use: unknown). No other concomitant drugs were reported. On 07-MAR-2022, administration of molnupiravir was started (as described above). The patient was being followed up for hypertension and dyslipidaemia. In March 2022, SpO2 level reached 97 or 99. On 09-MAR-2022, pulse rate: ≤ 50 /min (bradycardia developed). Administration of molnupiravir was continued. On 17-MAR-2022, when the patient was contacted over the phone, the patient complained that his pulse dropped below 50/min, causing the alarm to sound when the patient started checking SpO2 with a pulse oximeter a few days earlier. The patient had been taking beta blockers and blood pressure drugs, but the blood pressure monitor never showed a level below the HR of 60/min, and the alarm had never sounded. On 12-MAR-2022, oral administration of molnupiravir was completed. On 13-MAR-2022, when the patient was contacted over the phone, the patient said that the alarm had not sounded (bradycardia resolved). Upon internal review, bradycardia was determined to be serious (medically significant). Reporter's comment: Not provided. The reporting physician concluded that bradycardia was related to molnupiravir, and determined the complications (hypertension, dyslipidaemia) and concomitant drugs (DOXAZOSIN, ATENOLOL, AMALUET, AMALUET) to be factors other than molnupiravir. The reporting physician determined bradycardia to be non-serious.

Company's assessment: *Description and dates of events in this case indicate that the patient experienced a transient asymptomatic episode of bradycardia on 9-March which was noted on a pulse oximeter monitoring device and continued molnupiravir administration, completing a full*

treatment course on 12-March. The patient mentioned this event on 17-March (upon further follow up) as having occurred “few days earlier”. As this episode of bradycardia on 9-March was transient/resolved without drug discontinuation, and the patient completed the full 5-day course of molnupiravir on 12-March, it is concluded that the case does not describe a positive de-challenge. In addition, COVID-19 and two of the other suspect medications in this case have bradycardia listed as a known adverse reaction (doxazosin mesylate and atenolol) which further confound causality assessment.

Assessor’s comment:

In spite of the presence of confounders, causality assessment is deemed as “probable” because bradycardia never occurred under concomitant medication and regressed after discontinuation of molnupiravir.

JP-MSD-2203JPN000221J

Information on an 82-year-old male inpatient was obtained from two pharmacists. The patient had the underlying disease/complication of infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a medical history of diabetes and hypertension, and a history of alcohol consumption. The patient had no history of adverse reactions, smoking, or allergies. There “were probably no complications or medical history of heart disease, including bradyarrhythmia (no medical record)”. On 27-FEB-2022, the patient was placed on therapy with molnupiravir capsule 200mg (LAGEVRIO CAPSULES 200MG) 800mg twice every day for infection caused by SARS-CoV-2. Concomitant medications included metformin hydrochloride (METGLUCO), candesartan cilexetil (BLOPRESS, fenofibrate (TRICOR), sitagliptin phosphate hydrate (JANUVIA TABLETS 50MG), ipragliflozin L-proline (SUGLAT), and Juzentaihoto (TSUMURA JUZENTAIHOTO EXTRACT GRANULES FOR ETHICAL USE). On 27-FEB-2022, the patient was diagnosed with COVID-19 (infection caused by SARS-CoV-2), and was admitted to the reporting hospital (Date of diagnosis of COVID-19: 27-FEB-2022). The patient started taking molnupiravir that was prescribed at the reporting hospital on the same day (as described above). There were no adverse reactions upon administration. Heart rate (HR): 55 beats per minute. On 28-FEB-2022, molnupiravir taken after breakfast. Heart rate (HR) decreased to 42/min in the evening, bradycardia symptoms developed (bradycardia developed, hospitalization prolonged for the treatment). Administration of molnupiravir was discontinued due to continued bradycardia. Electrocardiogram HR 42, sinus rhythm, PR interval 212 ms, first-degree atrioventricular block. On the same day at 20:00, heart rate (HR): 55 beats per minute. Bradycardia resolved. At the time of reporting, there was no ECG before or after the start of molnupiravir. There were no other subjective symptoms during bradycardia. There were no other measures or diagnoses that might affect the occurrence of adverse reactions, etc. There was no re- administration of molnupiravir. The reporting pharmacist A's comments: The patient had been taking oral medications other than molnupiravir since before hospitalisation, and no adverse reactions occurred during that time. A causal relationship to molnupiravir cannot be ruled out because the symptoms developed after administration of molnupiravir. The reporting pharmacist A concluded that bradycardia was related to molnupiravir. The reporting pharmacist B did not assess the relationship of bradycardia to molnupiravir.

Company’s assessment: *This patient had bradycardia at baseline (heart rate 55 beats/minute) with a decrease to 42 beats/minute and no reported symptoms. It should be noted that the narrative of this case indicates that the dose of molnupiravir was given in the morning and the patient’s decrease in heart rate occurred several hours later in the evening, while molnupiravir effective half-life is approximately 3 hours suggesting that this event may have occurred at the Cmin of*

molnupiravir. It is also unclear if the first-degree AV block was pre-existent. Causality interpretation is confounded by the timing of occurrence of the event, pre-existing bradycardia, and COVID-19 infection.

Assessor's comment:

Since the exact timepoint of worsening bradycardia was not given and event resolved after discontinuation of molnupiravir, causality assessment is deemed probable.

Additional cases retrieved from Eudravigilance (until 17 November 2022)

RO-NMA-2022-SP45222

Time-to-Onset and Rechallenge matrix table			
Reaction/Event (MedDRA LLT)	Drug	TTO	Rechallenge? / Reaction recurred?
Bradycardia	Lagevrio	2 days	-

Case reference number RO-NMA-2022-SP45222 is a spontaneous case reported by a consumer. From 25-Oct-2022 to 28-Oct-2022, the patient received Lagevrio, lot: CKGKG, 800 mg twice a day for SARS CoV-2 infection. On 27-Oct-2022 the patient developed bradycardia. At the time of reporting, the outcome was: recovering. As a corrective measure: interruption of treatment administration. Concomitant medication: Paracetamol 500 mg.

Assessor's comment:

Possible because of temporal relationship and obviously positive de-challenge, but important information is missing and report is not medically confirmed.

JP-MSD-2208JPN003281JAA

Time-to-Onset and Rechallenge matrix table			
Reaction/Event (MedDRA LLT)	Drug	TTO	Rechallenge? / Reaction recurred?
Dizziness on standing up	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	1 days	no / not applicable
Bradycardia	LAGEVRIO CAPSULES 200MG [MOLNUPIRAVIR]	1 days	no / not applicable

Information on a 45-year-old female patient was obtained from a physician. The patient had the underlying disease/complication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and a history of smoking. ^^The patient had no underlying diseases other than smoking. ^^The patient had no medical history. On 17-MAY-2022, the patient was placed on therapy with molnupiravir capsule 200 mg (LAGEVRIO CAPSULES 200 MG), 800 mg 2 times daily ^^orally^^ for SARS-CoV-2 infection. No other concomitant medications were reported. On 15-MAY-2022, sore throat developed (Date of onset of COVID-19 symptoms: 15-MAY-2022). On 17-MAY-2022, the patient was admitted to the ^^Recovery Accommodation Facility^^. Oral administration of molnupiravir was started due to high fever and smoking history (mentioned above). Fever subsided. On 18-MAY-2022, ^^after taking molnupiravir^^ in the morning, the patient complained of bradycardia (52 bpm, around 80 bpm in normal time) and oral molnupiravir was discontinued. It was informed that dizziness on standing up was noted during bradycardia (dizziness on standing up developed). ^^On 19-MAY-2022^^, after discontinuation of molnupiravir, ^^symptom of bradycardia^^ improved (bradycardia was resolving). On 20-MAY-2022, therapy was switched to home care. At the time of reporting, the outcome of dizziness on standing up was unknown. Reporter's comments: ^^The patient had no underlying medical conditions other than smoking, and bradycardia (52 bpm) symptom developed after taking molnupiravir. In addition, since it improved after discontinuation of the drug, it was considered that there was a causal relationship with

molnupiravir. ^^ The reporting physician assessed that bradycardia was related to molnupiravir and that factors other than the drug were the underlying disease. The reporting physician did not assess a causal relationship between dizziness on standing up and molnupiravir. The reporting physician judged bradycardia to be non-serious. The reporting physician did not determine the seriousness of dizziness on standing up. Upon internal review, bradycardia was considered as serious (medically significant).

Assessor's comment:

Probable because of temporal relationship and positive de-challenge.

IT-MINISAL02-880664

Time-to-Onset and Rechallenge matrix table

Reaction/Event (MedDRA LLT)	Drug	TTO	Rechallenge? / Reaction recurred?
Bradycardia	MOLNUPIRAVIR [MOLNUPIRAVIR]	6 days	-
Pericardial effusion	MOLNUPIRAVIR [MOLNUPIRAVIR]	6 days	-

La paziente, un paio di giorni dopo la fine della terapia con la specialità medicinale Lagevrio, manifesta bradicardia (BPM 42). In seguito a negativizzazione, effettua visita cardiologica: ECG da cui si evince ritmo sinusale bradicardico con PR corto; ECOVISION, da cui emerge scollamento sistolico posteriore (max 5.2 mm) non emodinamicamente significativo.

Assessor's comment:

Possible due to temporal relationship, but important information is missing.

Assessor's conclusion on cases:

In total, there are eleven reports for bradycardia, of which four are from Italy and six from Japan. In four cases, causal relationship to molnupiravir was considered probable, because of temporal relationship, missing alternative explanations, and positive de-challenge in two cases. In three additional cases, there was an at least possible causal relationship, and in three cases, relationship was considered unlikely and in one case unclassifiable. Most, but not all of the causally related cases were geriatric patients.

Nonclinical studies

There were no cardiovascular effects (e.g no effects on heart rate) in the oral cardiovascular telemetry study in dogs and in the 28-day oral toxicity study in dogs (highest dose tested in both studies: 50 mg/kg; MOV C_{max} = 8.38 µM, 322-fold the clinical MOV C_{max} of 0.026 µM at the 800 mg Q12H human dose; NHC C_{max} = 54.01 µM, 5-fold the clinical NHC C_{max} of 10.8 µM at the 800 mg Q12H human dose). In addition, in vitro, NHC did not impact activity of heart ion channels, including Cav1.2, HCN4, hERG, KCNQ1/mink, Kir2.1, Kv1.5, Kv4.3/KChIP2, and Nav1.5 channels at all concentrations tested ($\geq$ NHC C_{max} at the 800 mg Q12H human dose), and molnupiravir and NHC did not show off target binding on any targets associated with hemodynamic regulation (e.g adrenergic or muscarinic receptors) at 10 µM (>350-fold the clinical MOV C_{max} of 0.026 µM at the 800 mg Q12H human dose; $\sim$ the clinical NHC C_{max} of 10.8 µM at the 800 mg Q12H human dose) [data on file].

Literature Review

A PubMed search conducted on 03-Aug-2022 using the terms “molnupiravir” or “MK-4482” or “Lagevrio” or “EIDD-2801” and “bradycardia” yielded no results. Additionally, the medical archive sites that publish pre-print articles (such as medRxiv or bioRxiv) have been continuously monitored for reports of molnupiravir efficacy or safety. None of the identified pre-print articles mentioned bradycardia as an adverse event.

Assessor’s comment:

It is acknowledged that the described search strategy does not yield aspects of bradycardia at present. In the overview given by S K et al., no suspect drug interactions are described for molnupiravir.

Reference:

S K SR, P A A, B S, Kalala KP, Pm A, Sabarathinam S. Drug interaction risk between cardioprotective drugs and drugs used in treatment of COVID-19: A evidence-based review from six databases. Diabetes Metab Syndr. 2022 Mar;16(3):102451. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102451. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35279008; PMCID: PMC8898923.

Discussion

COVID-19 has been associated with a broad variety of cardiac manifestations, including sinus bradycardia, relative bradycardia, and bradyarrhythmia. The majority of the reports of bradycardia associated with COVID-19 identified in a literature search of COVID-19 and bradycardia have been in hospitalized patients in whom the occurrence of bradycardia has been reported in up to 25% and has been associated with progression to intubation and mortality [1,2,3,4]. There have been reports of patients with mild or moderate COVID-19 infection and without history of cardiovascular disease presenting with bradycardia that was transient [5,6] and reports of increased odds of COVID-19 patients having sinus bradycardia beyond 30 days of symptoms [7]. Given the wide variety of cardiac and inflammatory manifestations of COVID-19, and the paucity of systematic recording of heart rate and/or ECGs in the outpatient setting, it is likely that asymptomatic bradycardia in the outpatient population is under- reported.

Conclusion

As of 03-AUG-2022, approximately 1.4 million patients are estimated to have received molnupiravir (LAGEVRIO®). The absence of reports of bradycardia in the clinical studies and the small number of reports received in the post-authorization period either lack crucial details or are confounded by other medications and/or COVID-19 infection. Thus, these reports do not support an association between molnupiravir and bradycardia. The Company will continue to monitor reports of bradycardia via routine pharmacovigilance.

Assessor’s comment and updated overall conclusion:

Although reporting quality in the post-marketing setting may be not optimal, and the underlying condition COVID-19 always constitutes an alternative explanation for bradycardia, we consider after thorough assessment of the causality from 11 individual case reports from Eudravigilance that a causal relationship between molnupiravir (lagevrio) and bradycardia is at least a reasonable possibility. In total, there are eleven reports for bradycardia, of which four are from Italy and six from Japan. In four cases, causal relationship to molnupiravir was considered probable, because of temporal relationship, missing alternative explanations, and positive de-challenge in two cases. In three additional cases, there was an at least possible causal relationship, and in three cases, relationship was considered unlikely and in one case unclassifiable. Most, but not all of the causally related cases were geriatric patients.

Therefore, bradycardia should be added in section 4.8 of the SmPC and section 4 of the PIL, respectively with frequency “not known”.

References

- [1] Umeh C, Giberson C, Kumar S, Aseri M, Barve P. A multicenter retrospective analysis on the etiology of bradycardia in COVID-19 patients. *Cureus*. 2022 Jan 16;14(1):e21294.
- [2] Kumar S, Arcuri C, Chaudhuri S, Gupta R, Aseri M, Barve P, et al. A novel study on SARS-COV-2 virus associated bradycardia as a predictor of mortality-retrospective multicenter analysis. *Clin Cardiol*. 2021;44(6):857-62.
- [3] Douedi S, Mararenko A, Alshami A, Al-Azzawi M, Ajam F, Patel S, et al. COVID-19 induced bradyarrhythmia and relative bradycardia: an overview. *J Arrhythm*. 2021;37:888-92.
- [4] Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, Biviano A, Garan H, Goldbarg S, et al. Worldwide survey of COVID-19-associated arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021 Mar;14:e009458.
- [5] Hakami A, Moafa A, Alomaish A, Mashraqi M. Bradyarrhythmia in COVID-19 patients. *Cureus*. 2021 Nov 8;13(11):e19367.
- [6] Eid MM. COVID-19 patient with symptomatic bradycardia. *Vis J Emerg Med*. 2021;22:100920.
- [7] Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022 Mar;28:583-90. Additional material; 12 p.

ANNEX I
BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DEN GEBRAUCH
FÜR
NICHT ZUGELASSENES PRODUKT
Lagevrio (Molnupiravir)
VERFÜGBAR ZUR ANWENDUNG

Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise

Dieses Arzneimittel ist noch nicht vollständig geprüft und noch nicht durch die Europäische Arzneimittel-Agentur oder die zuständige deutsche Bundesoberbehörde zugelassen.

Bei den nachfolgenden Texten handelt es sich um von der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) verabschiedete Texte. Die hier enthaltenen Hinweise können sich nach einer Zulassung von Lagevrio ändern.

Wichtige **zusätzliche Hinweise** des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Anwendung von Lagevrio, die zusätzlich zu den hier enthaltenen Informationen **vor dem Therapiebeginn** und im Zusammenhang mit **neuen Nebenwirkungen (update vom 15. Juli 2022 und xx. Januar 2023)** beachtet werden müssen, erhalten Sie im Internet unter www.bfarm.de/lagevrio-anwender.

1. ARZNEIMITTEL ZUR ANWENDUNG

- **Name des Arzneimittels zur Anwendung:** Lagevrio
- **Wirkstoff(e):** Molnupiravir
- **Darreichungsform:** Kapsel
- **Art der Anwendung:** Zum Einnehmen
- **Stärke:** 200 mg

2. NAME UND ADRESSE DER FIRMA

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

Kontakt in Deutschland:
MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München
Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

Feldfunk

3. ZIELPOPULATION

Lagevrio ist angezeigt zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Siehe Abschnitt 6.

4. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

5. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DEN GEBRAUCH

5.1 Dosierung

- **Dosierungsempfehlung und Dauer der Behandlung**

Die empfohlene Dosis von Lagevrio beträgt 800 mg (vier 200mg-Kapseln) oral alle 12 Stunden über 5 Tage.

Lagevrio sollte sobald wie möglich nach Diagnostizierung von COVID-19 und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn angewendet werden.

- **Spezielle Patientengruppen**

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lagevrio bei Patienten im Alter von unter 18 Jahren sind noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung von Lagevrio erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung von Lagevrio notwendig. Siehe Abschnitt 5.3.

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung von Lagevrio notwendig. Siehe Abschnitt 5.3.

- **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Lagevrio 200 mg Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, die Kapseln im Ganzen zu schlucken und die Kapseln nicht zu öffnen, zu zerbrechen oder zu zerdrücken.

5.2 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 5.11).

5.3 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Molnupiravir bei Menschen mit Leberfunktionsstörung jeglichen Grades vor.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

5.4 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Interaktionsstudien mit Molnupiravir durchgeführt. Basierend auf den begrenzten vorliegenden *In-vitro*-Daten wurden keine substanziellen Risiken für klinisch wichtige Arzneimittelwechselwirkungen bei einer Dosierung von 800 mg Molnupiravir alle 12 Stunden über 5 Tage identifiziert.

5.5 Schwangerschaft und Stillzeit

- **Gebärfähige Frauen**

Gebärfähige Frauen müssen während der Dauer der Behandlung und für 4 Tage nach der letzten Dosis von Lagevrio eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

- **Schwangerschaft**

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Lagevrio bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Orale Verabreichung von Molnupiravir an trächtige Ratten während des Zeitraums der Organogenese führte beim 7,5-Fachen der menschlichen NHC-Exposition bei der für den Menschen empfohlenen Dosis (RHD) zu embryofetaler Sterblichkeit und Teratogenität und beim $\geq 2,9$ -Fachen der menschlichen N-Hydroxy-Cytidin(NHC)-Exposition bei RHD zu reduziertem Wachstum des Fötus.

Orale Verabreichung von Molnupiravir an trächtige Kaninchen während des Zeitraums der Organogenese führte beim 18-Fachen der menschlichen NHC-Exposition bei RHD zu reduziertem Körpergewicht der Föten. Der Sicherheitsabstand bei NOEL zur menschlichen NHC Exposition

beträgt das 0,8-Fach bzw. 6,5-Fache der RHD bei Ratten bzw. Kaninchen. Dennoch wurde maternale Toxizität sowohl bei Ratten als auch bei Kaninchen bei allen Dosierungen beobachtet, bei denen Entwicklungstoxizität auftrat, ein stoffbezogener Effekt kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Anwendung von Lagevrio wird nicht während der Schwangerschaft und nicht bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, empfohlen.

- **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Lagevrio oder einer der Bestandteile von Lagevrio beim Menschen in die Muttermilch übergeht, Auswirkungen auf die Milchproduktion oder einen Einfluss auf den gestillten Säugling hat. Es wurden keine Laktationsstudien mit Molnupiravir bei Tieren durchgeführt.

Wegen der Möglichkeit von unerwünschten Wirkungen von Lagevrio auf den gestillten Säugling sollte das Stillen während der Dauer der Behandlung und für 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis von Lagevrio unterbrochen werden.

- **Fertilität**

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Molnupiravir auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei Ratten gab es keine Auswirkungen auf die weibliche oder männliche Fertilität beim 2- bzw. 6- Fachen der menschlichen NHC-Exposition bei RHD.

5.6 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

5.7 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zu Überdosierungen mit Lagevrio beim Menschen vor. Die Behandlung einer Überdosis mit Lagevrio sollte generelle supportive Maßnahmen, einschließlich die Überwachung des klinischen Zustandes des Patienten, umfassen. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Hämodialyse eine effektive Eliminierung von NHC bewirkt.

5.8 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

5.9 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren.

5.10 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

5.11 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Croscarmellose Natrium

Hydroxypropyl-Cellulose

Magnesiumstearat

Mikrokristalline Cellulose

Gereinigtes Wasser

Kapselhülle:
Hypromellose
Titandioxid
Rotes Eisenoxid

Drucktinte:
Kaliumhydroxid
Schellack
Titandioxid

6. WEITERE INFORMATIONEN

- Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit 800 mg alle 12 Stunden über 5 Tage und 14 Tage nach der letzten Dosis waren Diarrhö (3 %), Übelkeit (2 %), Schwindelgefühl (1 %) und Kopfschmerzen (1 %), alle von Grad 1 (mild) oder Grad 2 (moderat).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Diarrhö, Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Gelegentlich	Ausschlag, Urtikaria

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

- Zusammenfassung relevanter Pharmakologischer Eigenschaften**

Wirkmechanismus

Molnupiravir liegt als Prodrug vor und wird zum Ribonukleosid-Analogon N-Hydroxy-Cytidin (NHC) metabolisiert. NHC verteilt sich in den Zellen und wird dort zum pharmakologisch wirksamen Ribonukleosid-Triphosphat (NHC-TP) phosphoryliert. Der Einbau von NHC-TP in die virale RNA durch die virale RNA-Polymerase führt zu einer Ansammlung von Fehlern im viralen Genom und dadurch zu einer Replikationshemmung. Dieser Mechanismus wird als virale Fehlerkatastrophe (viral error catastrophe) bezeichnet.

Antivirale Aktivität

In Zellkulturversuchen war NHC gegen SARS-CoV-2 aktiv, wobei die Werte für die mittlere effektive Konzentration (EC₅₀) in den Zellkulturen der A-549 Zellen im Bereich zwischen 0,67 und 2,66 µM

und in den Zellkulturen der Vero E6 Zellen zwischen 0,32 und 2,03 µM lagen. NHC zeigte eine ähnliche Aktivität gegen die SARS-CoV-2-Varianten B.1.1.7 (Alpha), B.1351 (Beta), P.1 (Gamma) und B.1.617.2 (Delta) mit EC₅₀-Werten von 1,59, 1,77, 1,32 bzw. 1,68 µM.

Resistenz

Studien, die Resistenzen gegenüber NHC bei SARS-CoV-2 in der Zellkultur und in klinischen Studien untersuchen, sind noch nicht abgeschlossen. *In-vitro*-Studien zur Selektion von Resistenzen mit anderen Coronaviren (Murines Hepatitis Virus und MERS-CoV) zeigten eine geringe Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Resistenzen gegenüber NHC. Nach 30 Passagen wurde in der Zellkultur nur eine 2-fache Abnahme der Empfindlichkeit beobachtet und es wurden keine Aminosäure-Substitutionen, die mit NHC-Resistenz assoziiert sind, identifiziert. NHC behielt *in vitro* die Aktivität gegen SARS-CoV-2 und rekombinante Maus-Hepatitis-Viren mit Polymerase-Substitutionen (z. B. F480L, V557L und E802D), die mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Remdesivir assoziiert sind, was auf fehlende Kreuzresistenz hinweist.

• Zusammenfassung relevanter klinischer Eigenschaften

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinischen Daten basieren auf der Interim-Analyse der Daten von 775 randomisierten Studienteilnehmern der Phase-III-MOVE-OUT-Studie. MOVE-OUT war eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie bei nicht-hospitalisierten erwachsenen Patienten mit laborbestätigter COVID-19-Infektion.

Geeignete Patienten waren nicht gegen SARS-CoV-2 geimpft und hatten einen Symptombeginn innerhalb von 5 Tagen vor Studieneinschluss. Bei Studieneinschluss erhielten die Patienten keinen zusätzlichen Sauerstoff und hatten mindestens einen der im Protokoll gelisteten Risikofaktoren, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (Alter von 60 Jahren oder älter, Diabetes, Adipositas [BMI > 30], chronische Nierenerkrankung, schwere Herzerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder aktive Krebserkrankung). Die Studienteilnehmer wurden 1:1 randomisiert und erhielten für 5 Tage alle 12 Stunden oral 800 mg Lagevrio oder Placebo.

Zum Studienbeginn betrug das mediane Alter 44 Jahre (Spanne: 18 bis 88 Jahre); 14 % der Patienten waren 60 Jahre alt oder älter und 3 % waren über 75 Jahre alt; 52 % der Studienteilnehmer waren männlichen Geschlechts; 52 % waren weißer Hautfarbe, 6 % schwarzer Hautfarbe oder Afro-Amerikaner, 2 % waren asiatischer Abstammung; 58 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung. Neunundvierzig Prozent der Studienteilnehmer erhielten Lagevrio oder Placebo innerhalb von 3 Tagen nach Auftreten der COVID-19-Symptome. Die häufigsten Risikofaktoren waren Übergewicht (77 %), 60 Jahre oder älter (14 %) und Diabetes (14 %). Insgesamt waren Demographie und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsarmen gut ausgeglichen.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse des primären Endpunkts (den Prozentsatz der Studienteilnehmer, die aus jeglichem Grund bis Tag 29 hospitalisiert wurden oder verstarben).

Tabelle 2: Interim-Ergebnisse zur Wirksamkeit bei nicht-hospitalisierten Erwachsenen mit COVID-19

	Lagevrio (N=385)	Placebo (N=377)	Risiko- Differenz*	p-Wert[†]
	n (%)	n (%)	(95% CI)	
Allgemeine Hospitalisierungen oder Todesfälle bis Tag 29[‡]	28 (7,3 %)	53 (14,1 %)	-6,8 (-11,3; -2,4)	0,0012
Hospitalisierung	28 (7,3 %)	52 (13,8 %)		
Tod	0 (0 %)	8 (2,1 %)		
Unbekannt [§]	0 (0 %)	1 (0,3 %)		

* Risiko-Differenz von Molnupiravir – Placebo basierend auf der Miettinen/Nurminen Methode und nach Zeit des COVID-19 Symptombeginns (≤ 3 Tage vs. > 3 [4 - 5] Tage) stratifiziert. Relative Risikoreduktion von Molnupiravir verglichen mit Placebo beträgt 52 % (95% KI: 33%, 80%) basierend auf der Cochran-Mantel-Haenszel Methode und nach Zeit des COVID-19 Symptombeginns (≤ 3 Tage vs. > 3 [4 - 5] Tage) stratifiziert.

[†] 1-seitiger p-Wert

[‡] Definiert als ≥ 24 Stunden Akutversorgung im Krankenhaus oder einer Einrichtung zur Akutversorgung (z. B. Notaufnahme).

[§] Studienteilnehmer mit unbekanntem Status zu Tag 29 wurden in der Wirksamkeitsanalyse als Outcome mit allgemeiner Hospitalisierung oder Tod gewertet.

Hinweis: Alle Studienteilnehmer, die bis Tag 29 verstarben, wurden vor ihrem Tod hospitalisiert.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit waren konsistent zwischen den Subgruppen, einschließlich Alter (> 60 Jahre), risikobedingende Erkrankungen (z. B. Adipositas, Diabetes) und SARS-CoV-2-Varianten. In der Subgruppe der Studienteilnehmer, die zu Studienbeginn positiv auf SARS-CoV-2-Antikörper getestet wurden (etwa 18 %; was auf eine aktuelle oder frühere Infektion hinweist), gab es keinen Unterschied im Hinblick auf den primären Endpunkt zwischen Molnupiravir- und Placebo-Gruppe.

7. BEDINGUNGEN FÜR DIE ÜBERWACHUNG DER SICHERHEIT

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 6.

Stand: 19.11.2021



Hinweise für den Anwendenden (Update vom xx. Januar 2023)

Lagevrio 200 mg Hartkapseln
Wirkstoff: Molnupiravir

Dieses Arzneimittel ist hinsichtlich seiner pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit noch nicht vollständig geprüft und noch nicht durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) oder das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugelassen. Nachfolgende Hinweise erteilt das Bundesministerium für Gesundheit, welches das Arzneimittel vor seiner Zulassung zur Sicherstellung der medizinischen Versorgung der Bevölkerung zur Verfügung stellt. Diese wurden vom BfArM geprüft. Sie können sich nach einer Zulassung von Lagevrio ändern und wurden zuletzt am xx. Januar 2023 um eine weitere Nebenwirkung ergänzt.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Siehe unten **Meldung von Nebenwirkungen**.

Wichtige Informationen vor der Einnahme von Lagevrio

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen eine Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion vorliegt.
- Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.
- Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.
- Lagevrio kann Schwindelgefühl hervorrufen, das Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann.
- **Wenn Sie eine gebärfähige Frau sind, müssen Sie vor der Einleitung der Therapie einen Schwangerschaftstest durchführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind.**
- **Lagevrio darf nicht eingenommen werden, wenn Sie schwanger sind.**
- **Lagevrio darf nicht eingenommen werden, wenn Sie eine gebärfähige Frau sind, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet.**
- **Unterbrechen Sie das Stillen während der Dauer der Behandlung und 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis von Lagevrio.**
- Wenn Sie weitere Fragen zu diesem Arzneimittel haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Gelöscht: 15

Gelöscht: Juli

Gelöscht: 2

Gelöscht: 15

Gelöscht: Juli

Gelöscht: 2022

Gelöscht: den Abschnitt zu

Gelöscht: en

Dosierung und Einnahme

Gelöscht: 3

Sie sollten mit der Einnahme von Lagevrio **innerhalb von 5 Tagen** nach dem Einsetzen von COVID-19-Symptomen beginnen.

Empfohlene Dosis und Art der Einnahme

- Nehmen Sie vier 200 mg Kapseln Lagevrio (insgesamt 800 mg), jeweils morgens und abends (alle 12 Stunden) an 5 aufeinanderfolgenden Tagen ein.
- Schlucken Sie die Kapsel als Ganzes (die Kapseln nicht öffnen, zerbrechen oder zerdrücken) mit ausreichend Flüssigkeit.
- Dieses Arzneimittel kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Einnahme größerer Menge von Lagevrio, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Lagevrio eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.

Maßnahmen, wenn Sie die Einnahme von Lagevrio vergessen oder ausgelassen haben

- Es ist wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels vergessen oder auslassen.
- Wenn Sie innerhalb von 10 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese sobald wie möglich ein. Nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit.
- Wenn Sie später als 10 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die verpasste Dosis nicht mehr ein. Nehmen Sie stattdessen die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, um eine verpasste Dosis auszugleichen.
- Wenn Sie nicht sicher sind, was Sie tun sollen, rufen Sie Ihren Arzt oder Apotheker an.

Schwangerschaft und Stillzeit

Lagevrio darf nicht in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, angewendet werden.

Tierstudien mit Molnupiravir haben schädliche Effekte auf das ungeborene Tier gezeigt. Lagevrio wurde in der Schwangerschaft nicht untersucht und es ist nicht bekannt, ob Lagevrio Ihrem Baby schadet, wenn Sie schwanger sind.

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, während Sie Lagevrio einnehmen und 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis. Da die Wirksamkeit von hormonellen Verhütungsmitteln unter Molnupiravir-Behandlung nicht untersucht wurde, sollten Barrieremethoden (z.B. Kondom) als zusätzliche Form der Empfängnisverhütung angewendet werden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Methode zur Empfängnisverhütung. Zudem wird Ihr Arzt Sie vor Behandlungsbeginn mit Lagevrio über das Risiko für das ungeborene Baby aufklären und Sie bitten, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind.

Männer sollten während der Behandlung mit Lagevrio und für 3 Monate danach kein Kind zeugen.

Wenn Sie stillen oder planen, zu stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen. **Sie sollten das Stillen während der Dauer der Behandlung und 4 Tage nach Einnahme der letzten Dosis von Lagevrio unterbrechen.** Das liegt daran, dass nicht bekannt ist, ob Lagevrio in die Muttermilch übergeht und an das Baby weitergegeben wird.

Nebenwirkungen

Gelöscht: 3

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit 800 mg alle 12 Stunden über 5 Tage und 14 Tage nach der letzten Dosis waren Diarrhö (3 %), Übelkeit (2 %), Schwindelgefühl (1 %) und Kopfschmerzen (1 %), alle von Grad 1 (mild) oder Grad 2 (moderat).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Innerhalb der Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
<u>Nicht bekannt</u>	Anaphylaxie*
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
<u>Herzerkrankungen</u>	
<u>Nicht bekannt</u>	<u>Bradykardie</u>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Diarrhö, Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Gelegentlich	Ausschlag, Urtikaria (einschließlich Angioödem)

Gelöscht: Unbekannt

*Es wurde Fälle von Anaphylaxie berichtet. Wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, sollen die Einnahme unverzüglich abgebrochen und geeignete Medikamente gegeben und/oder eine Supportivtherapie eingeleitet werden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der britischen Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen.

Feldfunktion geändert

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Von: Leitung <[REDACTED]@bfarm.de>
An: <114@bmg.bund.de>
CC: <11@bmg.bund.de>; '1 BMG' <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM
<3@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 33 <33@bfarm.de>;
[REDACTED]
Gesendet am: 19.10.2022 14:25:06
Betreff: Initiativbericht: "Lagevrio - Ergebnisse PANORAMIC Trial"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Initiativbericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 19.10.2022

GESCHZ 3.01-2022-51025

Lagevrio - Ergebnisse PANORAMIC Trial

Initiativbericht

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wir möchten wir hiermit über die aktuellen Entwicklungen zum Zulassungsverfahren von Lagevrio® (Molnupiravir) informieren und verweisen diesem Zusammenhang auch auf unseren Bericht vom 12. Mai 2022 (Gesch.-Z: 3.01-2022-21789).

In der vergangenen Woche tagte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP). Hier wurden von den Rapporteurs (IE, ES) die „top-line“ Ergebnisse der PANORAMIC-Studie aus UK (<https://www.panoramictrial.org/>; https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4237902) präsentiert.

Gemäß dem am 17. Oktober 2022 veröffentlichten Preprint (ohne peer-review) wurden zwischen dem 8. Dezember 2021 und dem 27. April 2022 25.783 Patienten mit bestätigter Covid-19 Erkrankung und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf (Alter >50 Jahre oder eine relevante Begleiterkrankung) randomisiert und erhielten unverblindet entweder Molnupiravir plus „Standard of Care“ (SOC) (n=12.821) oder SOC allein (n=12.962). Im Mittel wurde die Behandlung drei Tage nach Symptombeginn eingeleitet. Mehr als 90 % der Teilnehmenden waren dreimal geimpft. Patienten, die mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) behandelt wurden, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Umfassende Angaben zur Art des „Standard of Care“ fehlen. Primäre Endpunktdaten waren für 97 % der Patienten verfügbar: Es gab 103/12.516 (0.8 %) Krankenhausaufenthalte/Todesfälle in der Molnupiravir-Gruppe gegenüber 96/12.484 (0.8 %) in der SOC-Gruppe.

Die Studie verfehlte damit ihr primäres Ziel, für Molnupiravir eine Reduktion der Krankenhausaufenthalte/Todesfälle zu zeigen. Da der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde, ist die Studie regulatorisch als negativ zu bewerten.

Der sekundäre Endpunkt, die mediane Zeit bis zur selbstberichteten ersten Erholung, war in der Molnupiravir-Gruppe etwa vier Tage kürzer (10.3 Tage gegenüber 14.5 Tagen). Allerdings ist die Aussagekraft dieses subjektiven Endpunktes aufgrund des unverblindeten Designs der Studie höchst fragwürdig.

In einer virologischen Unterstudie mit insgesamt 73 Patienten wurde außerdem an Tag 7 in Bezug auf den Nachweis der Virusnegativität im selbst-durchgeführten Nasen-Rachenabstrich ein Unterschied zugunsten Molnupiravir gesehen (kein Virusnachweis bei 7/34 [21 %] in der Molnupiravir-Gruppe im Vergleich zu 1/39 [3 %] in der SOC-Gruppe; $p=0.039$). Aus dem Ergebnis der sehr kleinen Unterstudie allein lässt sich unseres Erachtens kein klinisch relevanter Vorteil ableiten. Dem steht auch entgegen, dass es in der Gesamtpopulation in der 28-Tage Neuinfektionsrate im gleichen Haushalt keinen Unterschied zwischen den Gruppen gab (35.9 % für Molnupiravir, 36.7 % für SOC).

Ein (Re)Start des Verfahrens ist nun für den 17. Oktober 2022 sowie eine erneute Diskussion im CHMP für die Dezember Sitzung (12. – 15. Dezember 2022) geplant. Aufgrund der neuen Ergebnisse erscheint es unwahrscheinlich, dass der CHMP für Lagevrio® eine Zulassung empfehlen wird.

Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 19.10.2022

GESCHZ 3.01-2022-51025

Lagevrio - Ergebnisse PANORAMIC Trial

Initiativbericht

Berichterstatter/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wir möchten wir hiermit über die aktuellen Entwicklungen zum Zulassungsverfahren von Lagevrio® (Molnupiravir) informieren und verweisen diesem Zusammenhang auch auf unseren Bericht vom 12. Mai 2022 (Gesch.-Z: 3.01-2022-21789).

In der vergangenen Woche tagte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP). Hier wurden von den Rapporteurs (IE, ES) die „top-line“ Ergebnisse der PANORAMIC-Studie aus UK (<https://www.panoramictrial.org/>; https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4237902) präsentiert.

Gemäß dem am 17. Oktober 2022 veröffentlichten Preprint (ohne peer-review) wurden zwischen dem 8. Dezember 2021 und dem 27. April 2022 25.783 Patienten mit bestätigter Covid-19 Erkrankung und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf (Alter >50 Jahre oder eine relevante Begleiterkrankung) randomisiert und erhielten unverblindet entweder Molnupiravir plus „Standard of Care“ (SOC) (n=12.821) oder SOC allein (n=12.962). Im Mittel wurde die Behandlung drei Tage nach Symptombeginn eingeleitet. Mehr als 90 % der Teilnehmenden waren dreimal geimpft. Patienten, die mit Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) behandelt wurden, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Umfassende Angaben zur Art des „Standard of Care“ fehlen. Primäre Endpunktdaten waren für 97 % der Patienten verfügbar: Es gab 103/12.516 (0.8 %) Krankenhausaufenthalte/Todesfälle in der Molnupiravir-Gruppe gegenüber 96/12.484 (0.8 %) in der SOC-Gruppe.

Die Studie verfehlte damit ihr primäres Ziel, für Molnupiravir eine Reduktion der Krankenhausaufenthalte/Todesfälle zu zeigen. Da der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde, ist die Studie regulatorisch als negativ zu bewerten.

Der sekundäre Endpunkt, die mediane Zeit bis zur selbstberichteten ersten Erholung, war in der Molnupiravir-Gruppe etwa vier Tage kürzer (10.3 Tage gegenüber 14.5 Tagen). Allerdings ist die Aussagekraft dieses subjektiven Endpunktes aufgrund des unverblindeten Designs der Studie höchst fragwürdig.

In einer virologischen Unterstudie mit insgesamt 73 Patienten wurde außerdem an Tag 7 in Bezug auf den Nachweis der Virusnegativität im selbst-durchgeführten Nasen-Rachenabstrich ein Unterschied zugunsten Molnupiravir gesehen (kein Virusnachweis bei 7/34 [21 %] in der Molnupiravir-Gruppe im Vergleich zu 1/39 [3 %] in der SOC-Gruppe; $p=0.039$). Aus dem Ergebnis der sehr kleinen Unterstudie allein lässt sich unseres Erachtens kein klinisch relevanter Vorteil ableiten. Dem steht auch entgegen, dass es in der Gesamtpopulation in der 28-Tage Neuinfektionsrate im gleichen Haushalt keinen Unterschied zwischen den Gruppen gab (35.9 % für Molnupiravir, 36.7 % für SOC).

Ein (Re)Start des Verfahrens ist nun für den 17. Oktober 2022 sowie eine erneute Diskussion im CHMP für die Dezember Sitzung (12. – 15. Dezember 2022) geplant. Aufgrund der neuen Ergebnisse erscheint es unwahrscheinlich, dass der CHMP für Lagevrio® eine Zulassung empfehlen wird.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
CC: 11 BMG <11@bmg.bund.de>; '1 BMG' <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 10 BfArM <10@bfarm.de>
Gesendet am: 28.10.2021 08:49:13
Betreff: Initiativbericht: "Nachtrag zum Treffen mit Vertretern der Fa. MSD Sharp & Dohme GmbH zu Molnupiravir"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Initiativbericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 27.10.2021

GESCHZ 10-2021-53439

Nachtrag zum Treffen mit Vertretern der Fa. MSD Sharp & Dohme GmbH zu Molnupiravir

Initiativbericht

Anlagen: - 1 -

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

Im Nachgang zu der am 14. Oktober stattgefundenen Videokonferenz zu Molnupiravir in der ambulanten Behandlung einer COVID-19 Infektion mit Vertretungen der Fa. MSD Sharp & Dohme GmbH übersenden wir in Ergänzung unseres Berichts vom 15. Oktober (Gesch.Z. 10-2021-51658) weitere Informationen zum von der Fa. MSD geplanten Labelling.

In der gestern übersandten E-Mail kündigt das Unternehmen ein „Outbreak Image“ für den Markstart in der EU direkt nach Erhalt der Zulassung an. Dieses Image soll eine viersprachige Packung in den Sprachen Englisch, Spanisch, Französisch und Deutsch und ohne Bluebox, dafür aber einen QR-Code enthalten, der auf eine Produktwebsite im Internet verweise, auf der sich alle detaillierten Informationen (Packungsbeilage, Blue Box-Information) in allen Sprachen befinden solle. Auf eine Serialisierung solle ebenfalls verzichtet werden. Auch zur Kennzeichnung der Flasche plant das Unternehmen weitere Abweichungen (s. E-Mail in der Anlage). Sobald die Versorgungssituation es erlaube, sei beabsichtigt, nach und nach auf reguläre länderspezifische Packungen umzustellen.

Aus hiesiger Sicht, können die vorgeschlagenen Maßnahmen erst im weiteren Gang des Zulassungsverfahrens konkret bewertet werden. Der Rolling Review von Molnupiravir wurde am 25. Oktober offiziell von der EMA gestartet¹.

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-starts-rolling-review-molnupiravir>

Solange die Ausnahmegesetze in der „Medizinischen Versorgungssicherungsverordnung – MedBVS“ anwendbar sind, könnten die von Fa. MSD skizzierten Vorschläge aus Sicht des BfArM fachlich toleriert werden.

Außerdem könnte nach § 4 Abs. 1 MedBVS abweichend von den §§ 10 und 11 AMG im Einzelfall angeordnet werden, dass das Arzneimittel ohne eine Kennzeichnung in den Verkehr gebracht werden darf, weil dies – im Falle der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen – zur Sicherstellung der Versorgung mit diesem Arzneimittel erforderlich wäre.

i.v. K.B.

Prof. Dr. Karl Broich

[REDACTED]

Von: [REDACTED]@msd.de>
Gesendet: Montag, 25. Oktober 2021 16:32
An: [REDACTED]
Betreff: Molnupiravir - Follow up Labelling exemptions

Sehr geehrter [REDACTED]

wie nun auch der EMA Seite zu entnehmen ist, wurde eine „Rolling submission“ für Molnupiravir gestartet.

Wie im Gespräch zusammen mit den BfArM und BMG am 14.10.2021 bereits angedeutet, möchten wir gerne näher auf die Möglichkeiten für das Produktlabeling eingehen. Gerne stellen wir Ihnen unsere Vorschläge kurz vor.

Folgende Labeling Exemptions haben unsere regionalen Kollegen bereits bei der EMA eingereicht, eine Rückmeldung wird Anfang November erwartet :

- **“Outbreak Image”:**
Für den Launch direkt nach Zulassung, sowie für zukünftige Ausbruchssituationen oder Engpässe, soll eine wie folgt gestaltete Packung für die gesamte EU zur Verfügung stehen:
 - 4 Sprachige Packung: Englisch, Spanisch, Französisch, Deutsch
 - Ohne Serialisierung, ohne Bluebox, dafür QR Code auf eine Produktwebsite, die alle detaillierten Informationen (Packungsbeilage, Blue Box Information) in allen Sprachen darstelltSobald die Versorgungssituation es erlaubt, soll nach und nach auf die regulären länderspezifischen Packungen umgestellt werden, für Deutschland ist dies ein Shared Pack mit AT/BE/NL/LU.
- **Temporäre Packungsbeilage für “Outbreak Image”:**
Vorübergehend (sprich nur für die Ware, die noch vor Erteilung der Zulassung verpackt wird), soll das „Outbreak Image“ nur minimale Informationen in der Packungsbeilage enthalten, in welcher (in allen EU-Sprachen) auf eine Produktwebsite verwiesen wird, die alle detaillierten Informationen (Packungsbeilage, Blue Box Information) in allen Sprachen darstellt. Auf diese Weise sind wir in der Lage, das Produkt bereits vor Erhalt der Zulassung fertig zu verpacken, sodass es im Anschluss schnellstmöglich zur Verfügung steht.
- **Übersetzung des INN “Molnupiravir”:**
Der international nonproprietary name (INN) ‘molnupiravir’ soll nur in einer Übersetzung auf dem (4-sprachigen) Label der Flasche stehen.
- **MAH Adresse entfällt auf dem Flaschenlabel:**
Die Adresse des Zulassungsinhabers soll nicht auf dem (4-sprachigen) Label der Flasche aufgedruckt werden. Diese ist aber auf dem Umkarton, der Packungsbeilage und auf der Produktwebsite ersichtlich.
- **Darstellung von Name, Stärke, Darreichungsform und INN nur auf 2 anstatt 3 Seiten des Kartons:**
Auf dem Umkarton sollen Name, Stärke, Darreichungsform und INN aus Platzgründen nur auf 2 anstatt 3 Seiten des Kartons aufgebracht werden
- **Ein QR Code auf der Packungsbeilage zur Produktwebsite für alle 4 Sprachen:**
Auf der (4-sprachigen) Packungsbeilage soll der QR-Code sowie die Webadresse zur Produktwebsite, die alle detaillierten Informationen in allen Sprachen darstellt, nur einmal angegeben sein und nicht für jede verwendete Sprache wiederholt werden.

Gerne stehen wir Ihnen auch zu einem Telefonat zu den oben genannten Ausnahmen zur Verfügung, in dem wir weiter auf einzelne Punkte eingehen können.

Wir freuen uns auf Ihre Rückmeldung.

Mit freundlichen Grüßen,

[REDACTED]
Apothekerin
Leiterin Arzneimittelzulassung
MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1, 85540 Haar



Datenschutzhinweis: Bitte beachten Sie, dass personenbezogene Daten zur Behandlung dieses Vorgangs aufgenommen werden können.

Diese werden von MSD gemäß den gesetzlichen Bestimmungen der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO) sowie des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) streng vertraulich behandelt. Weitere Informationen hierzu finden Sie in unserer Datenschutzerklärung unter www.msd.de/datenschutz

Diese Email wird von einem Unternehmen der deutschen MSD-Gruppe versandt. Hierzu gehören folgende Vertriebsunternehmen:

Humanarzneimittel:

MSD Sharp & Dohme GmbH, Levelingstr. 4a, 81673 München

HR München B 6194

Geschäftsführer: Chantal Friebertshäuser (Vorsitzende),

Jutta König

Aufsichtsratsvorsitzende: Gabriele Grom

Tierarzneimittel:

Intervet Deutschland GmbH, Feldstr. 1a, 85716 Unterschleißheim;

HR München B 138151

Geschäftsführer: Jan Nemec

Weitere Unternehmen der deutschen MSD-Gruppe siehe <http://www.msd.de/impressum/>



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 27.10.2021

GESCHZ 10-2021-53439

Nachtrag zum Treffen mit Vertretern der Fa. MSD Sharp & Dohme GmbH zu Molnupiravir

Initiativbericht

Anlagen: - 1 -

Berichterstatter/in:

Im Nachgang zu der am 14. Oktober stattgefundenen Videokonferenz zu Molnupiravir in der ambulanten Behandlung einer COVID-19 Infektion mit Vertretungen der Fa. MSD Sharp & Dohme GmbH übersenden wir in Ergänzung unseres Berichts vom 15. Oktober (Gesch.Z. 10-2021-51658) weitere Informationen zum von der Fa. MSD geplanten Labelling.

In der gestern übersandten E-Mail kündigt das Unternehmen ein „Outbreak Image“ für den Markstart in der EU direkt nach Erhalt der Zulassung an. Dieses Image soll eine viersprachige Packung in den Sprachen Englisch, Spanisch, Französisch und Deutsch und ohne Bluebox, dafür aber einen QR-Code enthalten, der auf eine Produktwebsite im Internet verweise, auf der sich alle detaillierten Informationen (Packungsbeilage, Blue Box-Information) in allen Sprachen befinden solle. Auf eine Serialisierung solle ebenfalls verzichtet werden. Auch zur Kennzeichnung der Flasche plant das Unternehmen weitere Abweichungen (s. E-Mail in der Anlage). Sobald die Versorgungssituation es erlaube, sei beabsichtigt, nach und nach auf reguläre länderspezifische Packungen umzustellen.

Aus hiesiger Sicht, können die vorgeschlagenen Maßnahmen erst im weiteren Gang des Zulassungsverfahrens konkret bewertet werden. Der Rolling Review von Molnupiravir wurde am 25. Oktober offiziell von der EMA gestartet¹.

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-starts-rolling-review-molnupiravir>

Solange die Ausnahmegesetze in der „Medizinischen Versorgungssicherungsverordnung – MedBVS“ anwendbar sind, könnten die von Fa. MSD skizzierten Vorschläge aus Sicht des BfArM fachlich toleriert werden.

Außerdem könnte nach § 4 Abs. 1 MedBVS abweichend von den §§ 10 und 11 AMG im Einzelfall angeordnet werden, dass das Arzneimittel ohne eine Kennzeichnung in den Verkehr gebracht werden darf, weil dies – im Falle der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen – zur Sicherstellung der Versorgung mit diesem Arzneimittel erforderlich wäre.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '1@bmg.bund.de' <1@bmg.bund.de>
CC: '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>; Knöss, Werner
<Werner.Knoess@bfarm.de>
Gesendet am: 03.04.2020 15:22:39
Betreff: Initiativbericht: "Pandemie - Rufbereitschaft BfArM"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Initiativbericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 03.04.2020

GESCHZ 4.01-2020-61867

Pandemie - Rufbereitschaft BfArM

Initiativbericht

Berichterstatter/in: Dir. und Prof. Prof. Dr. Werner Knöss

Zur Gewährleistung der priorisierten Bearbeitung von dringenden Vorgängen im Zusammenhang mit der aktuellen COVID-19 Pandemiesituation, sind im BfArM für die übergeordneten Themenbereiche „Medizinprodukte“ und „Arzneimittel“ Projektgruppen eingerichtet worden. Den Projektgruppen werden themenspezifisch Vorgänge zugeordnet und von den für die Projektgruppe verantwortlichen Mitarbeitenden mit den Teams in ihren Organisationseinheiten oder unter zusätzlicher Beteiligung weiterer Expertise bearbeitet.

Themenbereich Medizinprodukte

Projektgruppe „Masken, Schutzausrüstung“

Projektgruppe „Testverfahren Covid-19“

Projektgruppe „Beatmungsgeräte“

Projektgruppe „Apps zu Covid-19“

Themenbereich Arzneimittel

Projektgruppe „Klinische Prüfung“

Projektgruppe „WHO/STAKOB“

Projektgruppe „Lieferkette“

Projektgruppe „EMA/HMA/EC-Steering Group“

Projektgruppe „Anästhesie/Palliativmedizin“

Projektgruppe „Regulatorische Rahmenbedingungen“

In der Regel werden die über Leitung des BfArM oder ggf. Abteilungsleitungen eingehenden Erlasse den Themenbereichen und Projektgruppen zugeordnet. Für beide Themenbereiche besteht für dringende Fragen, insbesondere außerhalb der üblichen Erreichbarkeitszeiten bzw. zur Sicherstellung der Erreichbarkeit, eine Rufbereitschaft.

Für den Themenbereich „Medizinprodukte“ liegt die Zuständigkeit in der Verantwortung von Abteilungsleitung 9 sowie den Fachgebietsleitungen der Abteilung 9; die Telefonnummer lautet 0170 / 78 84 136.

Für den Themenbereich „Arzneimittel“ liegt die Zuständigkeit in der Verantwortung des Vertreters des Präsidenten, der wissenschaftlichen Assistenz des Präsidenten sowie Abteilungsleitung 6; die Telefonnummer lautet 0170 / 78 84 742.



Prof. Dr. Karl Broich



Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 03.04.2020

GESCHZ 4.01-2020-61867

Pandemie - Rufbereitschaft BfArM

Initiativbericht

Berichterstatter/in: Dir. und Prof. Prof. Dr. Werner Knöss

Zur Gewährleistung der priorisierten Bearbeitung von dringenden Vorgängen im Zusammenhang mit der aktuellen COVID-19 Pandemiesituation, sind im BfArM für die übergeordneten Themenbereiche „Medizinprodukte“ und „Arzneimittel“ Projektgruppen eingerichtet worden. Den Projektgruppen werden themenspezifisch Vorgänge zugeordnet und von den für die Projektgruppe verantwortlichen Mitarbeitenden mit den Teams in ihren Organisationseinheiten oder unter zusätzlicher Beteiligung weiterer Expertise bearbeitet.

Themenbereich Medizinprodukte

Projektgruppe „Masken, Schutzausrüstung“

Projektgruppe „Testverfahren Covid-19“

Projektgruppe „Beatmungsgeräte“

Projektgruppe „Apps zu Covid-19“

Themenbereich Arzneimittel

Projektgruppe „Klinische Prüfung“

Projektgruppe „WHO/STAKOB“

Projektgruppe „Lieferkette“

Projektgruppe „EMA/HMA/EC-Steering Group“

Projektgruppe „Anästhesie/Palliativmedizin“

Projektgruppe „Regulatorische Rahmenbedingungen“

In der Regel werden die über Leitung des BfArM oder ggf. Abteilungsleitungen eingehenden Erlasse den Themenbereichen und Projektgruppen zugeordnet. Für beide Themenbereiche besteht für dringende Fragen, insbesondere außerhalb der üblichen Erreichbarkeitszeiten bzw. zur Sicherstellung der Erreichbarkeit, eine Rufbereitschaft.

Für den Themenbereich „Medizinprodukte“ liegt die Zuständigkeit in der Verantwortung von Abteilungsleitung 9 sowie den Fachgebietsleitungen der Abteilung 9; die Telefonnummer lautet 0170 / 78 84 136.

Für den Themenbereich „Arzneimittel“ liegt die Zuständigkeit in der Verantwortung des Vertreters des Präsidenten, der wissenschaftlichen Assistenz des Präsidenten sowie Abteilungsleitung 6; die Telefonnummer lautet 0170 / 78 84 742.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '114@bmg.bund.de' <114@bmg.bund.de>
'11 BMG' <11@bmg.bund.de>; '1@bmg.bund.de'
<1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 32
CC: <32@bfarm.de>; [REDACTED]
[REDACTED]
Gesendet am: 09.03.2021 17:07:57
Betreff: Initiativbericht: "Pressemitteilung: RECOVERY trial closes
recruitment to colchicine treatment for patients hospitalised
with COVID-19"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Initiativbericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag

[REDACTED]
Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3204
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 09.03.2021

GESCHZ 3.01-2021-8757

Pressemitteilung: RECOVERY trial closes recruitment to colchicine treatment for patients hospitalised with COVID-19

Initiativbericht

Berichtersteller/in: D [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Das BfArM berichtet im Folgenden von der Pressemitteilung des RECOVERY-Trials, nach der die Rekrutierung von hospitalisierten COVID-19 Patienten zur Behandlung mit Colchizin in der Studie gestoppt wurde¹.

In der Pressemitteilung wird berichtet, dass das unabhängige Datenüberwachungskomitee (DMC) der RECOVERY-Studie am Donnerstag, den 4. März 2021, eine Routinesitzung abhielt, um die verfügbaren Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu überprüfen.

Auf Anraten des DMC wurde die Rekrutierung für den Colchizin-Arm der RECOVERY-Studie nun geschlossen. Das DMC sah keine überzeugenden Hinweise darauf, dass eine weitere Rekrutierung einen schlüssigen Beweis für einen Mortalitätsvorteil liefern würde, weder insgesamt noch in einer der vorspezifizierten Untergruppen.

Das DMC überprüfte die Daten der Patienten, die in der Colchizin-Studie im Vergleich zur alleinigen Behandlung randomisiert wurden. Die vorläufige Analyse basiert auf 2.178 berichteten Todesfällen unter 11.162 randomisierten Patienten, von denen 94 % mit einem Kortikosteroid - wie Dexamethason - behandelt wurden.

¹ <https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-closes-recruitment-to-colchicine-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19>

Es gibt keinen signifikanten Unterschied im primären Endpunkt der 28-Tage-Sterblichkeit (20 % Colchizin vs. 19 % alleinige Behandlung; Risikoverhältnis 1,02 [95 % Konfidenzintervall 0,94-1,11]; $p=0,63$). Die Nachbeobachtung der Patienten läuft und die endgültigen Ergebnisse werden so bald wie möglich veröffentlicht.

Die Rekrutierung für alle anderen Behandlungsarme - Aspirin, Baricitinib, der Antikörper-Cocktail von Regeneron und (in ausgewählten Kliniken) Dimethylfumarat - läuft wie geplant weiter. Weitere Details wurden nicht veröffentlicht und müssen abgewartet werden, bevor eine abschließende Beurteilung erfolgen kann.

Wie bereits im Bericht vom 4. Februar 2021 ausgeführt, besteht aus Sicht des BfArM keine Empfehlung für die Anwendung von Colchizin bei Patienten mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion und einem erhöhten Risiko für schwere Erkrankungen.



Prof. Dr. Karl Broich



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 53175 Bonn
TEL	+49 (0)228 99 307-3219
FAX	+49 (0)228 99 307-5514
E-MAIL	leitung@bfarm.de
INTERNET	www.bfarm.de

Bonn, 09.03.2021

GESCHZ 3.01-2021-8757

Pressemitteilung: RECOVERY trial closes recruitment to colchicine treatment for patients hospitalised with COVID-19

Initiativbericht

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Das BfArM berichtet im Folgenden von der Pressemitteilung des RECOVERY-Trials, nach der die Rekrutierung von hospitalisierten COVID-19 Patienten zur Behandlung mit Colchizin in der Studie gestoppt wurde¹.

In der Pressemitteilung wird berichtet, dass das unabhängige Datenüberwachungskomitee (DMC) der RECOVERY-Studie am Donnerstag, den 4. März 2021, eine Routinesitzung abhielt, um die verfügbaren Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu überprüfen.

Auf Anraten des DMC wurde die Rekrutierung für den Colchizin-Arm der RECOVERY-Studie nun geschlossen. Das DMC sah keine überzeugenden Hinweise darauf, dass eine weitere Rekrutierung einen schlüssigen Beweis für einen Mortalitätsvorteil liefern würde, weder insgesamt noch in einer der spezifizierten Untergruppen.

Das DMC überprüfte die Daten der Patienten, die in der Colchizin-Studie im Vergleich zur alleinigen Behandlung randomisiert wurden. Die vorläufige Analyse basiert auf 2.178 berichteten Todesfällen unter 11.162 randomisierten Patienten, von denen 94 % mit einem Kortikosteroid - wie Dexamethason - behandelt wurden.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied im primären Endpunkt der 28-Tage-Sterblichkeit (20 % Colchizin vs. 19 % alleinige Behandlung; Risikoverhältnis 1,02 [95 % Konfidenzintervall

¹ <https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-closes-recruitment-to-colchicine-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19>

0,94-1,11]; $p=0,63$). Die Nachbeobachtung der Patienten läuft und die endgültigen Ergebnisse werden so bald wie möglich veröffentlicht.

Die Rekrutierung für alle anderen Behandlungsarme - Aspirin, Baricitinib, der Antikörper-Cocktail von Regeneron und (in ausgewählten Kliniken) Dimethylfumarat - läuft wie geplant weiter. Weitere Details wurden nicht veröffentlicht und müssen abgewartet werden, bevor eine abschließende Beurteilung erfolgen kann.

Wie bereits im Bericht vom 4. Februar 2021 ausgeführt, besteht aus Sicht des BfArM keine Empfehlung für die Anwendung von Colchizin bei Patienten mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion und einem erhöhten Risiko für schwere Erkrankungen.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: <11@bmg.bund.de>
CC: <1@bmg.bund.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>; 33 <33@bfarm.de>
Gesendet am: 29.06.2023 11:19:49
Betreff: Initiativbericht: "Re-Examination zu Molnupiravir"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Bericht des BfArM zu o.g. Betreff.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag



Leitungsbüro
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Dienstsitz Bonn

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Telefon: +49 (0)228 99 307-3219
Fax: +49 (0)228 99 307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: <http://www.bfarm.de>
Twitter: www.twitter.com/bfarm_de

Das BfArM ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG).

Betrifft: Bericht für das BfArm

SAG infectious diseases meeting for molnupiravir (treatment of Covid-19)

am 09.06.2023, EMA Amsterdam, 10:00 - 16:00 Uhr

Chair: [REDACTED]

[REDACTED]

hiermit möchte ich Ihnen gerne Rückmeldung geben von der Sitzung der Special Advisory Group Infectious Diseases bei der EMA in Bezug auf die Überprüfung der Ablehnung des CHMP das Medikament Molnupiravir (Lagevrio) zuzulassen. Der Hersteller hatte beantragt das Medikament für die Indikation der Behandlung von COVID19 bei Erwachsenen, die keinen Sauerstoff brauchen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID Verlauf haben, zuzulassen. Im Februar 2023 hatte das CHMP beschlossen, dass die Risiken höher als der Nutzen des Medikaments sind und deswegen die Marketing-Authorization (Zulassung) abgelehnt. Der Hersteller hatte daraufhin eine Reevaluation dieser Entscheidung gewünscht und dafür hatte sich die Gruppe am Freitag den 09.06. bei der EMA persönliche oder virtuell hinzugeschaltet zusammengefunden.

Hauptgrund der Ablehnung des CHMP waren die Ergebnisse der Zulassungsstudie, die bei ca. 1500 Patienten, die entweder zu Molnupiravir oder Placebo randomisiert worden waren, keinen signifikanten Effekt auf die klinischen Endpunkte Hospitalisierung oder Tod am Tag 29 sowie die Adverse Events gezeigt hatte. Die Studie fand 2021 vor Aufkommen der Omikron-Variante statt, zu einem Zeitpunkt mit weniger Impfmunität und weniger durchgemachten Infektionen. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit laborbestätigter SARS CoV-2-Infektion (≤ 5 Tage zurückliegend). Sie mussten symptomatisch sein und nicht geimpft gegen COVID19. Die Symptomatik war mild bis moderat. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit gewissen Risikofaktoren wie z.B. Alter über 60 Jahre, Krebserkrankung, chronische Nierenerkrankung oder Lungenerkrankung, Adipositas, Herzerkrankung, Diabetes mellitus usw. Nach Rekrutierung von 50 % der Patienten (750 Patienten) wurde eine Interim-Analyse durchgeführt, die einen signifikanten Effekt von Molnupiravir auf die primären Endpunkte zeigte. Dieser Effekt war nach Analyse aller Daten (n= 1500) nicht mehr nachweisbar. Um diese Diskrepanz zwischen den Daten der Interim-Analyse und den endgültigen Daten zu erklären wurde die Firma befragt, konnte aber auf meine explizite Frage nach einer Multivariatanalyse der Patientencharakteristika nicht belegen warum zwischen Interim-Analyse endgültiger Analyse ein Unterschied besteht. Als Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse wurde diskutiert COVID19 ein "moving target" ist und dass vor der Interim-Analyse die Response auf Molnupiravir noch sichtbar gewesen sei nach der Interim- Analyse aber nicht mehr. Letztlich bleibt dies eine Hypothese und es ist schwer zu belegen, ob dies wirklich der Grund dafür ist dass die Daten der Interim-Analyse anders sind als die Daten der Studie insgesamt. In der gesamten Gruppe der Experten mit und ohne Interessenskonflikte wurde dies sehr kontrovers diskutiert und viele favorisierten die Hypothese des moving targets. Im Statement nach Reduktion der Expertengruppe auf die Experten ohne Interessenskonflikte (Roberto Cauda, Rom, Italien; Håkan Hanberger, Linköping, Schweden; Andre Silva Pinto, Sao Joao, Portugal) sowie den Patientenvertreter wurde übereingekommen, dass die Argumentation des CHMP diesbezüglich von der Expertengruppe nachvollzogen werden kann.

In der Diskussion wurde sehr intensiv diskutiert, dass die Verfügbarkeit u.a. für spezielle vulnerable Gruppen eines weiteren Medikamentes, das eine gewisse antivirale Wirksamkeit zeigt, sehr wünschenswert wäre. Viele Mitglieder der Expertengruppe betonten wiederholt, wie wichtig es für sie wäre das Medikament Molnupiravir zur Verfügung zu haben, da in manchen Ländern sogar (wenn keine Zulassung besteht) das Medikament überhaupt nicht mehr zugänglich ist. Daher wurde auch beschlossen diesen Punkt mit in die Kommentierung aufzunehmen, wenn er auch an der Argumentation des CHMP insgesamt nichts ändert.

Vom Hersteller wurden noch 3 Studien aus Indien zur Begründung der Notwendigkeit der Zulassung herangezogen, von den allerdings nur eine einen positiven Effekt des Molnupiravir zeigt. Diese Argumentationslinie der Firma wurde von Expertengruppe mehrheitlich verworfen, weil die Versorgungssituation in Indien eine gänzlich andere und die Studienpopulation mit der Zielgruppe in der EU nicht vergleichbar ist.

Eine weitere Studie, die sich intensiv mit der Wirksamkeit des Molnupiravir beschäftigt, ist die so genannte PANORAMIC-Studie die eine open label prospektive individuell randomisierte kontrollierte Registerstudie ist. Patienten, die in das Register der Universität Oxford aufgenommen waren, wurden nach Alter stratifiziert und nach Impfstatus in zwei Gruppen eingeteilt usual care versus Molnupiravir + usual care. Die Daten dieser Studie basieren auf self-report der Patienten und zeigen in der Molnupiravir-Gruppe eine schnellere Erholung von der Infektion als in der Kontrollgruppe.

Von der Expertengruppe wurde die PANORAMIC Study (ebenso wie vom CHMP) als methodisch unzureichend angesehen um eine Effektivität/Wirksamkeit des Molnupiravir abschätzen zu können.

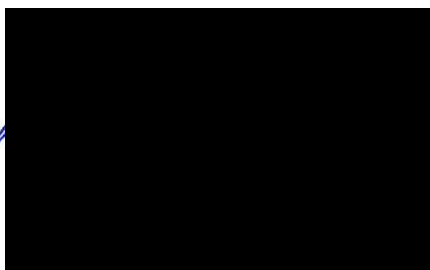
Zuletzt waren Real World Data herangezogen worden die aber oft auch keinen Effekt des Molnupiravir zeigten. Auch hier konnte die SAG dem CHMP folgen.

Fazit:

Insgesamt war es eine sehr interessante Sitzung in der über die Möglichkeiten der Behandlung von Patienten mit COVID intensiv diskutiert wurde, auch unter aktiver Beteiligung der beiden Patientenvertreter. Das Hauptproblem der unterschiedlichen Ergebnisse der Interim-Analyse und der endgültigen Analyse ließ sich leider nicht wirklich klären und der Hersteller erschien diesbezüglich auch keine weiteren Analysen gemacht zu haben. Vor dem Hintergrund einer inzwischen guten Impfquote und Immunitätslage der Bevölkerung ist es schwierig eine generelle Zulassung für das Molnupiravir auszusprechen. Ich kann die Sorgen der Kollegen in Bezug auf Verfügbarkeit für Special Populations nachvollziehen, allerdings sind auch für diese Populationen Daten notwendig, die zeigen, wer wirklich von Molnupiravir profitiert und wer nicht.

Ich hoffe mit diesem kurzen Bericht einen Einblick in unser Treffen gegeben zu haben. Ich stehe dem BfArM selbstverständlich gerne für Diskussion/Fragen zur Verfügung.

Krefeld, den 15.06.2023





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Amsterdam, 16 June 2023
Doc. Ref: EMA/269595/2023
Confidential

Final Minutes and answers from the Scientific Advisory Group (SAG) Infectious Diseases on Lagevrio (molnupiravir)

Chair: [REDACTED]

Background

Upon request from the applicant, the SAG Infectious Diseases meeting was convened on 9 June 2023 in the context of a re-examination procedure.

Participants

SAG core members:

Teresa Aldamiz Echevarría Lois, Antonella Castagna, Roberto Cauda, Emilia Cercenado Mansilla, Hakan Hanberger, Tim Niehues, Massimo Puoti

Additional experts: Rafael Delgado, Carolina Garcia-Vidal, Pablo Guisado Vasco, Björn Jensen, Francisco Lopez Medrano, Malgorzata Mikulska, Andre Silva Pinto, Lionel Piroth, István Várkonyi

Patient representatives: Gerard Nguyen, Sheila McNally

CHMP Re-examination Rapporteur: Filip Josephson, Anders Lignell

CHMP Re-examination Co Rapporteur: Fatima Ventura, Carla Torres

Observers: Janet König, Concha Prieto, Lourdes Rodriguez Rojas, Luisa Valer, Victoria Tudanca Pacios, Corina Spreitzer, Jayne Crowe

EMA: Maribel Gonzalez Tome, Irene Rager, Maria Escudeiro dos Santos, Stephanie Buchholz, Rachel Turner, Ana Coelho, Tomas Pose Boirazian, Marta Lopez Fauqued, Ildiko Foldesi, Maria Eugenia Padilla Gallego, Hodei Cuenca Grao, Fabrizio Boccacci, Mircea Razvan Ionescu, Silja Sommer

Applicant: Merck Sharp & Dohme B.V.

Minutes from the SAG meeting

The meeting started at 10.00 and was chaired by Emilia Cercenado Mansilla.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Declaration of Interest Statement

In preparation of the meeting, it was identified whether there was any restricted involvement of participants taking into account the topics listed in the agenda (see outcome of this check below).

At the beginning of the meeting, prior to any discussion of the agenda topics, information on the restricted involvement of participants was read out. In addition, the EMA reminded all parties concerned of their obligation to declare their interests (in particular any changes, omissions or errors to the already declared interests).

The outcome of the check on Declaration of Conflict of Interest was the following:

Teresa Aldamiz Echevarría Lois, Antonella Castagna, Massimo Puoti, Rafael Delgado, Carolina Garcia-Vidal, Pablo Guisado Vasco, Björn Jensen, Francisco Lopez Medrano, Malgorzata Mikulska, Lionel Piroth and István Várkonyi had declared relevant interests and they took part in the meeting as expert witnesses. They were allowed to testify and give specialist advice on specific issues by providing information and replying to questions; they were not allowed to take part in the final conclusions of the meeting.

The Rapporteurs provided the SAG with an overview of the issues to be discussed and summarised the questions addressed to the SAG. The meeting ended at 16.00 with a summary of the discussion and the conclusions for each of the issues for discussion by the SAG. The Applicant was briefed about the conclusions that the SAG would communicate to the CHMP.

The below detailed considerations reflect the position and conclusions of the members of the SAG that were allowed to take part in the final conclusions of the meeting (namely, of the relevant SAG core members, additional experts, and patient representatives).

FINAL SAG ANSWERS LAGEVRIO

Ground #1

While the pivotal study MK4482-002 Part 2 was statistically positive in a pre-planned interim analysis, the concluding part of the trial, of almost a similar size as the interim analysis part, did not show any effect at all on the primary endpoint. Due to this inconsistency of outcomes, MK4482-002 Part 2 did not confirm the efficacy of Lagevrio.

The scientific advisory group (SAG) agreed that, considering the data provided by the applicant, study MK4482-002 Part 2 did not confirm the efficacy of Lagevrio for the claimed population.

The SAG took various factors into account during the discussions, including the demonstrated antiviral activity, the heterogeneity of patients over time and the evolution of the COVID-19 pandemic. Based on the provided data, the SAG considered that the efficacy of Lagevrio was shown in seronegative and unvaccinated patients, while no efficacy was demonstrated in seropositive and vaccinated patients. In view of the experts, the patient population (unvaccinated, and low baseline immunity) enrolled in study MK4482-002 is no longer reflective of the patient population of today (largely vaccinated, and high baseline immunity). Hence, it is difficult to conclude which patient population could benefit from Molnupiravir treatment.

However, the experts considered that there is still an unmet medical need of an additional antiviral for specific subpopulations, e.g. immunocompromised patients with prolonged viral shedding, patients at high risk of mortality like elderly people, hematological and transplant patients, patients with comorbidities exposed to poly-medications that limit the administration of alternative treatments due to the risk of drug-drug interaction, etc.. Lagevrio could be of use in those patients, based on its antiviral

activity. However, to support this assumption, the SAG considered that an adequate clinical study to demonstrate clinical efficacy is needed.

Ground #2

The open label PANORAMIC study did not show an impact on its primary endpoint, hospitalisation or death. Although the study pointed to a benefit for molnupiravir in terms of time to recovery, this study is not blinded and therefore not adequate to support this claim. Notably, the applicant's double-blind study P002 did not seek to determine time to resolution of all baseline signs and symptoms or time to self-reported recovery. Data were reported from P002 on resolution of individual signs and symptoms. There was not a consistent effect of molnupiravir on time to sustained improvement or resolution of individual signs and symptoms in the IA3/4 or total study population and no effect of molnupiravir on these endpoints in the post-IA3/4 population.

The SAG agreed that although the study suggests a benefit for Lagevrio in terms of time to recovery based on self-reported symptoms and antiviral activity, no clinical benefit on the primary efficacy endpoint of hospitalisation or death was shown. Due to the different time points, the different definitions of recovery and the controversial results on resolution of symptoms between the PANORAMIC trial and study MK4482-002, the SAG considered that it could not be excluded that the time to recovery based on self-reported symptoms could have been biased due to the open-label design of the PANORAMIC study.

Based on the demonstrated antiviral efficacy the experts suggested that Lagevrio may have some benefit in patients with prolonged viral shedding. However, experts noted that evidence on the clinical efficacy in relation to reduction in viral load in those patients are missing.

Overall, considering the available data and the conflicting results seen between study MK4482-002 and PANORAMIC, the SAG considered that the PANORAMIC trial cannot be considered to support the clinical efficacy of Lagevrio and that additional blinded randomised clinical data are needed to support the efficacy of Lagevrio.

Ground #3

Data from three randomised, open-label studies conducted by licensees in India were submitted as supportive data. However, these were not considered sufficient to confirm the efficacy of molnupiravir, given the nature of endpoints and questionable external validity for the EU setting.

There was consensus among the SAG experts, that the studies conducted in India cannot be considered sufficient to confirm the efficacy of Lagevrio. The reasons that were the base for the consensus were related to the questionable external validity, due to the divergent result of the three studies (one positive, two negative), the applied endpoints in the study and the consideration that the enrolled study population is not reflective of the EU population.

Ground #4

RWD were presented to further support efficacy. However, in the absence of randomisation, it cannot be ascertained that potential bias is controlled. Moreover, the methodology to select and appraise the quality of the studies presented was not clear. The approaches taken within and/or across the studies to mitigate the risk and potential effect of biases on results should have been described in detail to support the selection of studies and the strength of the evidence. Moreover, the relevance of some of the studies to the EU population was not

sufficiently justified. The studies presented are considered not sufficient to override the concerns raised by the inconsistent results of MK4482-002 Part 2.

The SAG members concluded that the argumentation for Ground 4 of the refusal is overall agreed. The experts agreed that real world data come with some bias, especially with immortal time bias, and that the provided data are not considered sufficient to override the inconsistent results of MK4482-002 Part 2. However, the SAG highlighted that real word data are needed and important for clinicians in clinical practice to select the appropriate patient population. Considering the Lagevrio real world data, the experts consider that there seems to be some benefit for the treatment of immunocompromised patients with prolonged viral shedding. However, experts considered that the available data are not convincing enough to demonstrate efficacy.

CHMP conclusion

The applicant's conclusion that molnupiravir showed a convincing clinical benefit in patients with COVID-19 who are not receiving supplemental oxygen and who are at increased risk for progression to severe COVID-19 cannot be agreed on. In addition, it is not possible to conclude that molnupiravir can reduce the risk of hospitalisation or death in any population or to conclude that molnupiravir will shorten the duration of illness/time to recovery in any population. Finally, it is not possible to identify a specific sub-population of patients in whom a clinically relevant benefit of molnupiravir can be anticipated in order to support an indication for use in an alternative (further restricted) indication statement.

There was agreement amongst SAG experts that the provided data did not convincingly demonstrate clinical benefit in the patient populations enrolled in the clinical studies. The experts considered that the patient population (unvaccinated, and low baseline immunity) enrolled in study MK4482-002 is no longer reflective of the patient population of today (largely vaccinated, and high baseline immunity). While the experts overall agreed with the CHMP conclusion, the experts noted that they do not agree with the current wording that clinical benefit could not be derived in **"any population"**. The patient population in which efficacy was demonstrated was unvaccinated patients with low baseline immunity. While the experts agreed that the majority of patients in the EU are vaccinated and have a high baseline immunity, there are some specific subpopulations, in which the antiviral activity of Lagevrio could be of benefit, e.g. immunocompromised patients with prolonged viral shedding for whom all available treatment options failed, patients with the conditions described in Ground 1, etc. However, SAG experts noted that the clinical efficacy in those patients is limited, and that additional studies are needed to demonstrate efficacy of Lagevrio. Considering its antiviral activity and its absence of interactions with other drugs, the SAG experts asked if CHMP could, if possible, consider a marketing approval for Lagevrio to ensure availability of Lagevrio for these patients who may not have remaining treatment options and therefore still represent an unmet medical need. However, they also considered that a confirmatory trial to be conducted in these populations was needed.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 June 2023

EMA/290450/2023

EMA/H/C/005789

Feldfu

Withdrawal of application for the marketing authorisation of Lagevrio (molnupiravir)

On 21 June 2023, Merck Sharp & Dohme B.V. withdrew its application for a marketing authorisation of Lagevrio for the treatment of COVID-19 in adults.

What is Lagevrio and what was it intended to be used for?

Lagevrio was developed as a medicine for the treatment of adults with COVID-19 who did not require supplemental oxygen and who were at increased risk of developing severe COVID-19.

Lagevrio contains the active substance molnupiravir and was to be available as capsules to be taken by mouth.

How does Lagevrio work?

The active substance in Lagevrio, molnupiravir, is an antiviral medicine that reduces the ability of SARS-CoV-2 (the virus that causes COVID-19) to multiply in the body. It does this by increasing the number of alterations (mutations) in the virus' genetic material (known as RNA) in a way that impairs the ability of SARS-CoV-2 to multiply.

What did the company present to support its application?

The company submitted the results of one main study investigating Lagevrio in over 1,400 non-hospitalised, unvaccinated adults with at least one underlying condition putting them at risk of severe COVID-19. This study compared Lagevrio with placebo (a dummy treatment). The company also provided supportive data from other studies and real-world data on the use of molnupiravir in clinical practice.

How far into the evaluation was the application when it was withdrawn?

The evaluation had completed and the European Medicines Agency had recommended refusing marketing authorisation. The company had requested a re-examination of the Agency's recommendation, but it withdrew the application before this re-examination had finished.

Feldfu

Feldfu

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



What did the Agency recommend at that time?

At the time of the withdrawal, the Agency's human medicines committee (CHMP) had recommended refusing marketing authorisation for Lagevrio for the treatment of adults with COVID-19.

Having evaluated the data provided by the company, the CHMP had concluded that the clinical benefit of Lagevrio in the treatment of adults with COVID-19 who are not receiving supplemental oxygen and who are at increased risk of developing severe COVID-19 could not be demonstrated.

Based on the totality of data, it was not possible to conclude that Lagevrio can reduce the risk of hospitalisation or death or shorten the duration of illness or time to recovery in adults at risk of severe disease. Furthermore, it was not possible to identify a specific group of patients in whom a clinically relevant benefit of Lagevrio could be demonstrated.

Therefore, the Agency's opinion was that the balance of benefits and risks of Lagevrio in the treatment of COVID-19 could not be established. Hence, the Agency had recommended refusing marketing authorisation.

What were the reasons given by the company for withdrawing the application?

In its [letter](#) notifying the Agency of the withdrawal of the application, the company stated that its decision was based on CHMP's view that the data provided do not allow the committee to conclude on a positive benefit-risk balance for Lagevrio.

Feldfu

Does this withdrawal affect patients in clinical trials?

The company informed the Agency that there are no consequences for patients in clinical trials using molnupiravir. If you are in a clinical trial and need more information about your treatment, speak with your clinical trial doctor.

Feldfu



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 29.06.2023

GESCHZ 3.01-2023-27556

Initiativbericht- Re-Examination zu Molnupiravir (Lagevrio®)

Anlagen: -3-

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

Wir möchten sie hiermit über den Stand der Diskussionen im Rahmen der Re-Examination zu dem Zulassungsverfahren Lagevrio® (EMA/H/C/005789/0000) informieren.

Der Antragsteller Merck Sharp & Dohme BV hatte nach der negativen CHMP Entscheidung am 23.02.2023 eine Re-Examination sowie die Durchführung eines SAG Meetings beantragt. Als Rapporteur/Co-Rapporteur für die Re-Examination wurden SE und PT benannt.

Am 9. Juli 2023 fand das SAG Meeting statt. Die Experten wurden aufgefordert, Stellung zu den „Grounds for Refusal“ zu beziehen. Herr Prof. Niehues als Mitglied der Core-Gruppe hat freundlicherweise eine Zusammenfassung der SAG Position erstellt. Anbei auch die Minutes.

Da Merck auf das Recht zu einer OE verzichtet hatte, fand die finale Abstimmung zu Lagevrio bereits am 12. Juni statt. Der CHMP hatte hier die negative Position vom Februar 2023 bestätigt.

Der CHMP wurde nachfolgend informiert, dass Merck Sharp & Dohme BV den Antrag auf Re-Examination zurückgezogen hat. Damit werden nur die Dokumente bzgl. der initialen neg. Position aus Februar 2023 veröffentlicht, nicht aber z. B. die SAG Minutes. Eine Kommunikation wurde seitens der EMA für den 27.06.2023 um 14 Uhr vorgesehen (bis dahin unter Embargo), s. Anlage.

Prof. Dr. Karl Broich



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 29.06.2023

3.01-2023-27556

Initiativbericht- Re-Examination zu Molnupiravir (Lagevrio®)

GESCHZ

Anlagen: -3-

Berichterstatter/in:

Wir möchten sie hiermit über den Stand der Diskussionen im Rahmen der Re-Examination zu dem Zulassungsverfahren Lagevrio® (EMA/H/C/005789/0000) informieren.

Der Antragsteller Merck Sharp & Dohme BV hatte nach der negativen CHMP Entscheidung am 23.02.2023 eine Re-Examination sowie die Durchführung eines SAG Meetings beantragt. Als Rapporteur/Co-Rapporteur für die Re-Examination wurden SE und PT benannt.

Am 9. Juli 2023 fand das SAG Meeting statt. Die Experten wurden aufgefordert, Stellung zu den „Grounds for Refusal“ zu beziehen. Herr Prof. Niehues als Mitglied der Core-Gruppe hat freundlicherweise eine Zusammenfassung der SAG Position erstellt. Anbei auch die Minutes.

Da Merck auf das Recht zu einer OE verzichtet hatte, fand die finale Abstimmung zu Lagevrio bereits am 12. Juni statt. Der CHMP hatte hier die negative Position vom Februar 2023 bestätigt.

Der CHMP wurde nachfolgend informiert, dass Merck Sharp & Dohme BV den Antrag auf Re-Examination zurückgezogen hat. Damit werden nur die Dokumente bzgl. der initialen neg. Position aus Februar 2023 veröffentlicht, nicht aber z. B. die SAG Minutes. Eine Kommunikation wurde seitens der EMA für den 27.06.2023 um 14 Uhr vorgesehen (bis dahin unter Embargo), s. Anlage.

Prof. Dr. Karl Broich

Von: Leitung <Leitung@bfarm.de>
An: '11@bmg.bund.de' <11@bmg.bund.de>
CC: 77 <77@bfarm.de>; 7 BfArM <7@bfarm.de>; 32 <32@bfarm.de>; 3 BfArM <3@bfarm.de>
Gesendet am: 13.02.2023 15:16:02
Betreff: Initiativbericht: "Rezidive bei COVID-19 nach Absetzen von Paxlovid®"

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie einen Initiativbericht des BfArM zu o. g. Betreff.

Mit freundlichem Gruß

Im Auftrag


Büro Prof. Dr. Karl Broich
Präsident
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Tel.: (49)228-99307-3219
Fax: (49)228-99307-5514
E-Mail: leitung@bfarm.de
Internet: www.bfarm.de

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paxlovid 150 mg + 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede pinkfarbene Filmtablette enthält 150 mg Nirmatrelvir.

Jede weiße Filmtablette enthält 100 mg Ritonavir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede pinkfarbene 150 mg Filmtablette mit Nirmatrelvir enthält 176 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nirmatrelvir

Filmtablette (Tablette).

Pinkfarbene, ovale Tabletten, ca. 17,6 mm lang und ca. 8,6 mm breit, mit der Prägung „PFE“ auf einer und „3CL“ auf der anderen Seite.

Ritonavir

Filmtablette (Tablette).

Weiß bis cremefarbene, kapselförmige Tabletten, ca. 17,1 mm lang und ca. 9,1 mm breit, mit der Prägung „H“ auf einer und „R9“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Paxlovid wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID- 19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg Nirmatrelvir (zwei 150 mg Tabletten) und 100 mg Ritonavir (eine 100 mg Tablette) zur gleichzeitigen Einnahme alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen. Paxlovid sollte so schnell wie möglich nach der Diagnose von COVID- 19 und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn angewendet werden. Es wird empfohlen, die 5-tägige Behandlung abzuschließen, auch wenn der Patient nach Beginn der Behandlung mit Paxlovid aufgrund einer schweren oder kritischen COVID- 19-Erkrankung hospitalisiert werden muss.

Wenn der Patient eine Dosis Paxlovid ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 8 Stunden zurückliegt, sollte die Einnahme so bald wie möglich nachgeholt und anschließend das übliche Einnahmeschema wieder aufgenommen werden. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt mehr als 8 Stunden zurückliegt, sollte die ausgelassene Dosis nicht mehr eingenommen und stattdessen die nächste Dosis zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden, um die ausgelassene Dosis zu ersetzen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} \geq 60$ bis < 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} \geq 30$ bis < 60 ml/min) sollte die Paxlovid-Dosis auf 150 mg/100 mg Nirmatrelvir/ Ritonavir alle 12 Stunden über 5 Tage reduziert werden, um eine Überexposition zu vermeiden (diese Dosisanpassung wurde nicht klinisch geprüft). Paxlovid sollte nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} < 30$ ml/min, einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz [End Stage Renal Disease, ESRD] unter Hämodialyse) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Besondere Aufmerksamkeit für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung

Der Tagesblistert enthält zwei getrennte Abschnitte, die jeweils zwei Tabletten mit Nirmatrelvir und eine Tablette mit Ritonavir enthalten, die der täglichen Standarddosis entsprechen. Deshalb sollten Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung darauf hingewiesen werden, dass nur eine Nirmatrelvir-Tablette mit einer Ritonavir-Tablette alle 12 Stunden eingenommen werden sollte.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Paxlovid erforderlich. Paxlovid sollte nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Begleittherapie mit einem Ritonavir- oder Cobicistat-haltigen Regime

Es ist keine Dosisanpassung von Paxlovid erforderlich. Patienten, bei denen eine Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder dem Hepatitis-C-Virus (HCV) diagnostiziert wurde und die ein Ritonavir- oder Cobicistat-haltiges Regime erhalten, sollten ihre Behandlung wie angezeigt fortsetzen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Paxlovid bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Nirmatrelvir muss gleichzeitig mit Ritonavir eingenommen werden. Wird Nirmatrelvir nicht korrekt zusammen mit Ritonavir eingenommen, kommt es zu Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir, die nicht ausreichen, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen.

Paxlovid kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt und nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden, da derzeit keine Daten verfügbar sind.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die unten aufgeführten Arzneimittel stellen eine Orientierungshilfe dar. Es handelt sich nicht um eine vollständige Liste aller Arzneimittel, die mit Paxlovid kontraindiziert sind.

Arzneimittel mit stark CYP3A-abhängiger Clearance, bei denen eine erhöhte Plasmakonzentration mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergeht.

- α_1 -Adrenorezeptor-Antagonist: Alfuzosin
- Antianginöse Arzneimittel: Ranolazin
- Antiarrhythmika: Amiodaron, Dronedaron, Flecainid, Propafenon, Chinidin
- Antibiotika: Fusidinsäure
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen: Neratinib, Venetoclax
- Arzneimittel gegen Gicht: Colchicin
- Antihistaminika: Terfenadin
- Antipsychotika/ Neuroleptika: Clozapin, Lurasidon, Pimozid, Quetiapin
- Arzneimittel zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie: Silodosin
- Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Eplerenon, Ivabradin
- Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin
- GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel: Cisaprid
- Immunsuppressiva: Voclosporin
- Lipidsenker:
 - o HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren: Lovastatin, Simvastatin
 - o Inhibitoren des Mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTTP): Lomitapid
- Arzneimittel gegen Migräne: Eletriptan
- PDE-5-Inhibitoren: Avanafil, Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil
- Sedativa/ Hypnotika: Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetes Midazolam und Triazolam
- Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten: Tolvaptan

Arzneimittel, die starke CYP3A-Induktoren sind, bei denen signifikant reduzierte Nirmatrelvir/ Ritonavir-Konzentrationen im Plasma mit einem potenziellen Verlust des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenzbildung einhergehen können.

- Antibiotika: Rifampicin
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen: Apalutamid
- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Die Behandlung mit Paxlovid darf nicht unmittelbar nach dem Absetzen von CYP3A4- Induktoren begonnen werden, da die Wirkung des kürzlich abgesetzten CYP3A4- Induktors verzögert nachlässt (siehe Abschnitt 4.5).

Für die Festlegung des geeigneten Zeitpunkts für den Beginn einer Paxlovid-Behandlung sollte ein multidisziplinärer Ansatz (z. B. unter Einbeziehung von Ärzten und Fachärzten für klinische Pharmakologie) in Betracht gezogen werden, wobei die verzögert nachlassende Wirkung des kürzlich abgesetzten CYP3A- Induktors und die Notwendigkeit, die Paxlovid-Behandlung innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn zu initiieren, zu berücksichtigen sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Das Management von Arzneimittelwechselwirkungen bei Hochrisikopatienten mit COVID-19, die mehrere Begleitmedikamente erhalten, kann komplex sein und erfordert ein fundiertes Wissen über Art und Ausmaß der Wechselwirkung mit allen Begleitmedikamenten. Bei bestimmten Patienten sollte für das Management von Arzneimittelwechselwirkungen ein multidisziplinärer Ansatz (z. B. unter

Einbeziehung von Ärzten und Fachärzten für klinische Pharmakologie) in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn Begleitmedikamente ausgesetzt werden, ihre Dosierung reduziert wird oder eine Überwachung auf Nebenwirkungen erforderlich ist.

Wirkungen von Paxlovid auf andere Arzneimittel

Die Einleitung einer Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor Paxlovid bei Patienten, die über CYP3A metabolisierte Arzneimittel erhalten, oder der Beginn einer Anwendung von über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln bei Patienten, die bereits Paxlovid einnehmen, kann die Plasmakonzentrationen von über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Paxlovid

Die Einleitung einer Behandlung mit CYP3A inhibierenden oder induzierenden Arzneimitteln kann die Plasmakonzentration von Paxlovid erhöhen bzw. verringern.

Mögliche Folgen solcher Wechselwirkungen sind:

- klinisch signifikante Nebenwirkungen, die potenziell zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen oder tödlichen Ereignissen durch die höhere Exposition gleichzeitig angewandeter Arzneimittel führen können,
- klinisch signifikante Nebenwirkungen aufgrund einer höheren Paxlovid-Exposition,
- Verlust der therapeutischen Wirkung von Paxlovid und mögliche Entwicklung einer viralen Resistenz.

In Tabelle 1 sind Arzneimittel aufgeführt, die für die gleichzeitige Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir kontraindiziert sind sowie potenziell signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5). Vor und während der Paxlovid-Behandlung sollten mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel sollte während der Paxlovid-Behandlung regelmäßig geprüft und Patienten sollten auf mögliche Nebenwirkungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln überwacht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei Anwendung von Paxlovid wurde über Anaphylaxie und andere Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden Fälle von toxisch-epidermaler Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom bei Anwendung von Ritonavir, einem Bestandteil von Paxlovid, berichtet (siehe Fachinformation zu Norvir). Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung von Paxlovid sofort abzubrechen und eine geeignete medikamentöse Behandlung und/oder unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

Schwere Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Patienten mit ESRD) liegen keine klinischen Daten vor. Basierend auf pharmakokinetischen Daten (siehe Abschnitt 5.2) könnte die Anwendung von Paxlovid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung zu einer Überexposition mit potenzieller Toxizität führen. Zum jetzigen Zeitpunkt kann keine Empfehlung in Bezug auf eine Dosisanpassung gegeben werden, da eine entsprechende Untersuchung noch aussteht. Daher sollte Paxlovid nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min, einschließlich Patienten mit ESRD unter Hämodialyse) angewendet werden.

Schwere Leberfunktionsstörung

Es liegen keine pharmakokinetischen und klinischen Daten zur Anwendung von Paxlovid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor. Daher sollte Paxlovid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden.

Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Ritonavir behandelt wurden, sind eine Erhöhung hepatischer Transaminasen sowie eine klinisch manifeste Hepatitis und Ikterus aufgetreten. Paxlovid sollte deshalb bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen, Leberenzymveränderungen oder Hepatitis mit Vorsicht angewendet werden.

Risiko der Entwicklung einer HIV-1-Resistenz

Da Nirmatrelvir gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, besteht bei Personen mit unkontrollierter oder nicht diagnostizierter HIV-1-Infektion möglicherweise das Risiko für eine Resistenzentwicklung gegen HIV-Protease-Inhibitoren.

Sonstige Bestandteile

Nirmatrelvir-Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Nirmatrelvir und Ritonavir enthalten jeweils weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Paxlovid

Nirmatrelvir und Ritonavir sind CYP3A-Substrate.

Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, kann die Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir und Ritonavir verringern und die therapeutische Wirkung von Paxlovid reduzieren.

Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Arzneimitteln, die CYP3A4 inhibieren, kann die Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir und Ritonavir erhöhen.

Wirkungen von Paxlovid auf andere Arzneimittel

Arzneimittel, die CYP3A4-Substrate sind

Paxlovid (Nirmatrelvir/ Ritonavir) ist ein starker CYP3A-Inhibitor und erhöht die Plasmakonzentrationen primär über CYP3A metabolisierter Arzneimittel. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/ Ritonavir mit Arzneimitteln mit stark CYP3A-abhängiger Clearance, bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/ oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergehen, kontraindiziert (siehe Tabelle 1). Die gleichzeitige Anwendung von anderen CYP3A4-Substraten, die zu potenziell signifikanten Wechselwirkungen führen können (siehe Tabelle 1), sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt.

Arzneimittel, die CYP2D6-Substrate sind

Gemäß *In-vitro*-Studien hat Ritonavir eine hohe Affinität zu verschiedenen Cytochrom-P450 (CYP)-Isoformen und kann die Oxidation in der folgenden Reihenfolge inhibieren: CYP3A4 > CYP2D6. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid mit Arzneimitteln, die CYP2D6-Substrate sind, kann die CYP2D6-Substratkonzentration erhöhen.

Arzneimittel, die P-Glykoprotein-Substrate sind

Paxlovid weist ebenfalls eine hohe Affinität zum P-Glykoprotein (P-gp) auf und hemmt diesen Transporter, daher ist bei gleichzeitiger Gabe Vorsicht geboten. Es sollte eine engmaschige Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels erfolgen, und die Dosis kann entsprechend reduziert oder die gleichzeitige Anwendung vermieden werden.

Paxlovid kann die Glucuronidierung und Oxidation durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 induzieren und dadurch die Biotransformation einiger Arzneimittel, die über diese Stoffwechselwege metabolisiert werden, erhöhen. Dies kann zu einer verringerten systemischen Verfügbarkeit dieser Arzneimittel führen, was deren therapeutische Wirkung erniedrigen oder verkürzen kann.

Gemäß *In-vitro*-Studien besteht das Potenzial, dass Nirmatrelvir MDR1, MATE1, OCT1 und OATP1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen hemmt.

Die mit Paxlovid durchgeführten Studien zu den Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln zeigen, dass die Wechselwirkungen primär auf Ritonavir zurückzuführen sind. Daher gelten die Arzneimittelwechselwirkungen von Ritonavir auch für Paxlovid.

Die in Tabelle 1 aufgeführten Arzneimittel stellen eine Orientierungshilfe dar. Es handelt sich nicht um eine vollständige Liste aller Arzneimittel, die kontraindiziert oder bei denen Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/ Ritonavir möglich sind.

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
α ₁ -Adrenorezeptor-Antagonist	↑Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin können zu schwerer Hypotonie führen. Daher ist Alfuzosin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Amphetamin-Derivate	↑Amphetamin	Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen ist zu erwarten, dass sich die Konzentrationen von Amphetamin und seinen Derivaten erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Paxlovid wird eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen.
Analgetika	↑Buprenorphin (57 %, 77 %)	Der Anstieg der Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und seinen aktiven Metaboliten führte bei Opioid-toleranten Patienten nicht zu klinisch signifikanten pharmakodynamischen Veränderungen. Deshalb ist eine Dosisanpassung von Buprenorphin bei gleichzeitiger Anwendung möglicherweise nicht notwendig.
	↑Fentanyl	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, inhibiert CYP3A4, und infolgedessen ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentration von Fentanyl erhöht. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen (einschließlich Atemdepression) bei gleichzeitiger Anwendung von Fentanyl mit Ritonavir wird empfohlen.

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	↓Methadon (36 %, 38 %) ↓Morphin ↑Pethidin ↓Piroxicam	Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, kann aufgrund der Induktion der Glucuronidierung eine Dosiserhöhung von Methadon notwendig werden. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten auf die Methadon-Therapie muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden. Aufgrund der Induktion der Glucuronidierung kann bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, der Morphinspiegel erniedrigt werden. Die gleichzeitige Anwendung könnte zu verstärkten oder verlängerten Opioidwirkungen führen. Ist die gleichzeitige Anwendung erforderlich, muss eine Dosisreduktion von Pethidin in Betracht gezogen werden. Patienten sind auf Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Verringerte Piroxicam-Exposition aufgrund der CYP2C9-Induktion durch Paxlovid.
Antianginöse Arzneimittel	↑Ranolazin	Es ist zu erwarten, dass sich die Serumkonzentration von Ranolazin aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung mit Ranolazin ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antiarrhythmika	↑Amiodaron, ↑Dronedaron, ↑Flecainid, ↑Propafenon, ↑Chinidin ↑Digoxin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Dronedaron, Flecainid, Propafenon und Chinidin erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Diese Wechselwirkung könnte auf eine Veränderung des P-gp-vermittelten Digoxin-Effluxes durch Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, beruhen. Es ist zu erwarten, dass sich die Konzentration von Digoxin erhöht. Wenn möglich, sollten die Digoxin-Spiegel und

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
		die Sicherheit und Wirksamkeit der Digoxin-Anwendung überwacht werden.
Antiasthmatica	↓Theophyllin (43 %, 32 %)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir kann durch eine CYP1A2-Induktion eine erhöhte Dosis von Theophyllin erforderlich sein.
Arzneimittel gegen Krebserkrankungen	↑Abemaciclib	Die Serumkonzentration ist möglicherweise aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib und Paxlovid sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung als unvermeidbar angesehen wird, müssen die Empfehlungen zur Dosisanpassung in der Fachinformation zu Abemaciclib berücksichtigt werden. Patienten sind auf Abemaciclib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.
	↑Afatinib	Die Serumkonzentration erhöht sich möglicherweise aufgrund der akuten Inhibition des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP) und des P-gp durch Ritonavir. Das Ausmaß der Erhöhung von AUC und C_{max} ist abhängig vom Zeitpunkt der Anwendung von Ritonavir. Vorsicht ist bei der Anwendung von Afatinib mit Paxlovid geboten (siehe Fachinformation zu Afatinib). Patienten sind auf Afatinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.
	↑Apalutamid	Apalutamid ist ein mäßiger bis starker CYP3A4-Induktor. Dies kann zu einer verringerten Nirmatrelovir/ Ritonavir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen. Darüber hinaus kann die Serumkonzentration von Apalutamid ansteigen, wenn Apalutamid gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, was zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einschließlich Krampfanfällen führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Apalutamid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↑Ceritinib	Die Serumkonzentration von Ceritinib erhöht sich möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
		Ritonavir. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Ceritinib mit Paxlovid. Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe Fachinformation zu Ceritinib. Patienten sind auf Ceritinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.
	↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastin, ↑Vincristin	Die Serumkonzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir ansteigen und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen erhöhen.
	↑Encorafenib	Wenn Encorafenib gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, ist die Serumkonzentration möglicherweise erhöht, wodurch das Toxizitätsrisiko, einschließlich des Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen, wie der Verlängerung des QT-Intervalls, erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib und Ritonavir sollte vermieden werden. Überwiegt der Nutzen das Risiko und Ritonavir muss angewendet werden, müssen die Patienten sorgfältig überwacht werden.
	↑Fostamatinib	Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib mit Ritonavir kann die Exposition des Fostamatinib-Metaboliten R406 erhöhen, was zu dosisabhängigen Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, Neutropenie, Hypertonie oder Diarrhö führen kann. Bei Auftreten solcher Nebenwirkungen sind die Empfehlungen zur Dosisreduktion in der Fachinformation zu Fostamatinib zu beachten.
	↑Ibrutinib	Aufgrund der CYP3A4- Inhibition durch Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Ibrutinib und infolgedessen zu einem erhöhten Risiko von Toxizitäten, einschließlich des Risikos eines Tumorlysesyndroms, kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibrutinib und Ritonavir ist zu vermeiden. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und Ritonavir angewendet werden muss, ist die Ibrutinib-Dosis auf 140 mg zu senken und der Patient engmaschig auf Toxizitäten zu überwachen.

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Neratinib ↑Venetoclax	Die Serumkonzentration ist möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Neratinib ist kontraindiziert, da das Risiko für schwerwiegende und/ oder lebensbedrohliche Reaktionen einschließlich Hepatotoxizität erhöht ist (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration und infolgedessen zu einem erhöhten Risiko für ein Tumorlysesyndrom bei der Therapieeinleitung und während der Dosisescalation kommen. Daher ist Venetoclax kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosisescalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-Dosis um mindestens 75 % verringert werden, wenn gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren angewendet werden (siehe Dosierungsanleitung der Fachinformation zu Venetoclax).
Antikoagulanzen	↑Dabigatran (94 %, 133 %)* ↑Rivaroxaban (153 %, 53 %) Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9 %, 9 %),	Bei gleichzeitiger Anwendung von Paxlovid wird eine Erhöhung der Dabigatran-Konzentrationen erwartet, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Daher ist die Dabigatran-Dosis zu reduzieren oder die gleichzeitige Anwendung zu vermeiden. Für weitere Informationen sollte die Dabigatran Fachinformation zu Rate gezogen werden. Die Inhibition von CYP3A und P-gp führt zu erhöhten Plasmaspiegeln und pharmakodynamischen Effekten von Rivaroxaban, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen können. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Paxlovid bei Patienten, die Rivaroxaban erhalten, nicht empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir führt die Induktion von CYP1A2 und CYP2C9 zu einer Erniedrigung des R-

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
	↓↔R-Warfarin (33 %)	Warfarin-Spiegels, während nur geringfügige Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin beobachtet wurden. Erniedrigte R-Warfarin-Spiegel können zu einer verminderten Antikoagulation führen. Deshalb wird die Überwachung der Antikoagulationsparameter bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin mit Ritonavir empfohlen.
Antikonvulsiva	Carbamazepin*, Phenobarbital, Phenytoin ↓Divalproex, Lamotrigin, Phenytoin	Carbamazepin erniedrigt die AUC bzw. C _{max} von Nirmatrelvir um 55 % bzw. 43 %. Phenobarbital und Phenytoin sind starke CYP3A4-Induktoren. Dies kann zu einer verringerten Nirmatrelvir- und Ritonavir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen. Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, induziert die Oxidation durch CYP2C9 und die Glucuronidierung. Als Folge wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentrationen dieser Antikonvulsiva erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumkonzentration oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir wird empfohlen. Phenytoin kann die Serumkonzentration von Ritonavir erniedrigen.
Antikortikosteroide	↑Ketoconazol (3,4-fach, 55 %)	Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Ketoconazol. Aufgrund eines erhöhten Auftretens von gastrointestinalen und hepatischen Nebenwirkungen muss eine Dosisreduktion von Ketoconazol bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in Betracht gezogen werden.
Antidepressiva	↑Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin	Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentrationen von Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
		der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Arzneimittel gegen Gicht	↑Colchicin	Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir wird ein Anstieg der Colchicin-Konzentration erwartet. Lebensbedrohliche und tödliche Wechselwirkungen wurden von Patienten berichtet, die mit Colchicin und Ritonavir (CYP3A4- und P-gp-Inhibition) behandelt wurden. Die gleichzeitige Anwendung von Colchicin mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antivirale Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen	↑Glecaprevir/ Pibrentasvir	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der P-gp-, BCRP- und OATP1B-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Glecaprevir/ Pibrentasvir und Paxlovid wird wegen des erhöhten Risikos eines Anstiegs der Alanin-Aminotransferase (ALT) durch eine erhöhte Glecaprevir-Exposition nicht empfohlen.
Antihistaminika	↑Fexofenadin	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, kann den P-gp-vermittelten Fexofenadin-Efflux verändern und die Fexofenadin-Konzentration steigern.
	↑Loratadin	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Loratadin erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Loratadin mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.
	↑Terfenadin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Terfenadin. Dadurch erhöht sich das Risiko schwerer Herzrhythmusstörungen durch diesen Wirkstoff. Die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HIV-Arzneimittel	↑Efavirenz (21 %)	Eine höhere Nebenwirkungsrate (z. B. Schwindelgefühl, Übelkeit, Parästhesien)

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Maraviroc (161 %, 28 %) ↓Raltegravir (16 %, 1 %) ↓Zidovudin (25 %, nicht ermittelt)	und abnormale Laborwerte (erhöhte Leberenzyme) wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz mit Ritonavir beobachtet. Ritonavir erhöht die Serumkonzentration von Maraviroc infolge der CYP3A-Inhibition. Maraviroc kann zusammen mit Ritonavir angewendet werden, um die Maraviroc-Exposition zu erhöhen. Für weitere Informationen sollte die Maraviroc Fachinformation zu Rate gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Raltegravir resultiert in einer geringfügigen Abnahme der Raltegravir-Plasmakonzentrationen. Ritonavir induziert möglicherweise die Glucuronidierung von Zidovudin. Dies äußert sich in einer leichten Erniedrigung der Zidovudin-Plasmakonzentrationen. Eine Dosisanpassung sollte nicht notwendig sein.
Antiinfektiva	↓Atovaquon ↑Bedaquilin ↑Clarithromycin (77 %, 31 %),	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, induziert die Glucuronidierung. Als Folge wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentration von Atovaquon erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumkonzentration oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Anwendung von Atovaquon mit Ritonavir wird empfohlen. Wechselwirkungsstudien, in denen nur Ritonavir angewendet wurde, sind nicht verfügbar. Aufgrund des Risikos von unerwünschten Ereignissen, die mit Bedaquilin in Zusammenhang stehen, sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden. Falls der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin mit Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Überwachung des Elektrokardiogramms und der Transaminasen wird empfohlen (siehe Fachinformation zu Bedaquilin).

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	↓14-OH-Clarithromycin-Metabolit (100 %, 99 %)	Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion erforderlich sein. Clarithromycin-Dosierungen, die mehr als 1 g pro Tag betragen, dürfen nicht zusammen mit Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, verabreicht werden. Bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung sollte eine Reduktion der Clarithromycin-Dosis in Betracht gezogen werden: Reduktion der Clarithromycin-Dosis um 50 % bei Patienten mit einer Kreatininclearance von 30 bis 60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2 zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung).
	Delamanid	Wechselwirkungsstudien, in denen nur Ritonavir angewendet wurde, sind nicht verfügbar. In einer Wechselwirkungsstudie bei gesunden Probanden mit 100 mg Delamanid zweimal täglich und 400/100 mg Lopinavir/ Ritonavir zweimal täglich für 14 Tage erhöhte sich die Exposition gegenüber dem Delamanid-Metaboliten DM-6705 um 30 %. Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung assoziiert mit DM-6705 und falls die gleichzeitige Einnahme von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-Überwachung während der gesamten Paxlovid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Fachinformation zu Delamanid).
	↑Erythromycin ↑Itraconazol*	Itraconazol erhöht die AUC bzw. C _{max} von Nirmatrelvir um 39 % bzw. 19 %. Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, hemmt CYP3A4, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Itraconazol und Erythromycin erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin oder Itraconazol mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.
	↑Fusidinsäure	

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Rifabutin (4-fach, 2,5-fach), ↑25-O-desacetyl Rifabutin-Metabolit (38-fach, 16-fach) Rifampicin Sulfamethoxazol/ Trimethoprim ↓Voriconazol (39 %, 24 %)	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir führt wahrscheinlich zu erhöhten Plasmakonzentrationen sowohl von Fusidinsäure als auch von Ritonavir und ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund des starken Anstiegs der AUC von Rifabutin kann die Reduktion der Rifabutin-Dosierung auf 150 mg dreimal pro Woche bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, indiziert sein. Rifampicin ist ein starker CYP3A4-Induktor. Dies kann zu einer verringerten Nirmatrelvir-/ Ritonavir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine Dosisanpassung von Sulfamethoxazol/ Trimethoprim während der gleichzeitigen Ritonavir-Behandlung sollte nicht notwendig sein. Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, sollte vermieden werden, es sei denn, die Nutzen-Risiko-Abwägung rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.
Antipsychotika	↑Clozapin, ↑Pimozid ↑Haloperidol, ↑Risperidon, ↑Thioridazin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Clozapin oder Pimozid erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ritonavir hemmt wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentration von Haloperidol, Risperidon und Thioridazin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, wird empfohlen.

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Lurasidon ↑Quetiapin	Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentration von Lurasidon aufgrund der CYP3A- Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung mit Lurasidon ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentration von Quetiapin aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).
Arzneimittel zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie	↑Silodosin	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund des Potenzials für orthostatische Hypotonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
β ₂ -Agonist (lang wirksam)	↑Salmeterol	Ritonavir inhibiert CYP3A4, und infolgedessen wird eine deutliche Erhöhung der Plasmakonzentration von Salmeterol erwartet. Deshalb wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.
Calciumkanalblocker	↑Amlodipin, ↑Diltiazem, ↑Nifedipin ↑Lercanidipin	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A4, und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Calciumkanalblockern erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Amlodipin, Diltiazem oder Nifedipin mit Ritonavir wird empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Lercanidipin und Paxlovid sollte vermieden werden.
Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen	↑Eplerenon ↑Ivabradin	Die gleichzeitige Anwendung mit Eplerenon ist aufgrund des Potenzials für Hyperkaliämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung mit Ivabradin ist aufgrund des Potenzials für Bradykardie oder Erregungsleitungsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	↑Bosentan ↑Riociguat	Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Ritonavir kann möglicherweise die maximale Steady-State-Konzentration (C_{max}) und AUC von Bosentan erhöhen. Die Serumkonzentration erhöht sich möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat zusammen mit Paxlovid wird nicht empfohlen (siehe Fachinformation zu Riociguat).
Ergotaminderivate	↑Dihydroergotamin, ↑Ergometrin, ↑Ergotamin, ↑Methylergometrin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Ergotaminderivaten erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel	↑Cisaprid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Cisaprid. Dadurch erhöht sich das Risiko schwerwiegender Herzrhythmusstörungen durch diesen Wirkstoff, weshalb die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3).
Pflanzliche Zubereitungen	Johanniskraut	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten. Die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid ist aufgrund des Risikos verringerter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Wirkungen von Nirmatrelvir und Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	↑Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Bei HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Lovastatin und Simvastatin, deren Metabolisierung in hohem Ausmaß von CYP3A abhängt, wird bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, eine deutlich erhöhte Plasmakonzentration erwartet. Da eine erhöhte Konzentration von Lovastatin und Simvastatin Patienten für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, prädisponieren kann, ist die Kombination dieser Arzneimittel mit Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Metabolisierung von Atorvastatin ist in geringerem Ausmaß von CYP3A abhängig. Es wurde über eine Erhöhung

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
		der Rosuvastatin-Exposition bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir berichtet, obwohl die Elimination von Rosuvastatin unabhängig von CYP3A ist. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht geklärt, könnte jedoch auf eine Inhibition von Transportern zurückzuführen sein. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, sollte die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin gegeben werden. Die Metabolisierung von Pravastatin und Fluvastatin hängt nicht von CYP3A ab und Wechselwirkungen mit Ritonavir werden nicht erwartet. Ist eine Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren angezeigt, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.
Hormonelle Kontrazeptiva	↓Ethinylestradiol (40 %, 32 %)	Aufgrund der Erniedrigung der Ethinylestradiol-Konzentration müssen bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, Barriere- oder andere nicht-hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden. Ritonavir kann das Blutungsverhalten ändern und reduziert die Wirksamkeit östrogenhaltiger Kontrazeptiva.
Immunsuppressiva	↑Voclosporin	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund des Potenzials für akute und/oder chronische Nephrotoxizität kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Immunsuppressiva	↑Ciclosporin, ↑Everolimus, ↑Sirolimus, ↑Tacrolimus	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, hemmt CYP3A4, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus erwartet. Die gleichzeitige Anwendung sollte nur bei engmaschiger und regelmäßiger Überwachung der Serumkonzentrationen des Immunsuppressivums in Betracht gezogen werden, um die Dosis des Immunsuppressivums zu reduzieren und so eine Überdosierung und eine anschließende Zunahme schwerwiegender

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
		Nebenwirkungen des Immunsuppressivums zu vermeiden. Es ist wichtig, dass die engmaschige und regelmäßige Überwachung nicht nur während der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid erfolgt, sondern auch nach der Behandlung mit Paxlovid fortgesetzt wird. Wie allgemein für das Management von Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln empfohlen, ist die Konsultation einer multidisziplinären Gruppe erforderlich, um die Komplexität dieser gleichzeitigen Anwendung zu bewältigen.
Arzneimittel gegen Migräne	↑Eletriptan	Die gleichzeitige Anwendung von Eletriptan innerhalb von mindestens 72 Stunden nach der Anwendung von Paxlovid ist aufgrund des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Lipidsenker	↑Lomitapid	CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Exposition von Lomitapid, wobei starke Inhibitoren die Exposition um das etwa 27-fache erhöhen. Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Lomitapid erwartet. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Fachinformation zu Lomitapid) (siehe Abschnitt 4.3).
Phosphodiesterase (PDE-5)-Inhibitoren	↑Avanafil (13-fach, 2,4-fach) ↑Sildenafil (11-fach, 4-fach) ↑Tadalafil (124 %, ↔) ↑Vardenafil (49-fach, 13-fach)	Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil, Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Sedativa/ Hypnotika	↑Alprazolam (2,5-fach, ↔) ↑Buspiron	Der Metabolismus von Alprazolam wird nach Anwendung von Ritonavir inhibiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten. Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Clorazepat, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam, ↑Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam	infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit parenteralem Midazolam angewendet wird, sollte dies auf der Intensivstation (ITS) oder in einer ähnlichen Einrichtung vorgenommen werden, um eine enge klinische Überwachung und, im Falle einer Atemdepression und/ oder einer verlängerten Sedierung, geeignete medizinische Maßnahmen zu gewährleisten. Für Midazolam muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden, insbesondere dann, wenn mehr als eine Dosis Midazolam angewendet wird. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration
	↑Triazolam (> 20-fach, 87 %)	

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
		von Triazolam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Schlafmittel	↑Zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem und Ritonavir können unter engmaschiger Überwachung auf übermäßige sedative Effekte gleichzeitig angewendet werden.
Mittel zur Raucherentwöhnung	↓Bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion wird hauptsächlich über CYP2B6 metabolisiert. Es wird erwartet, dass es bei gleichzeitiger Anwendung von Bupropion mit wiederholten Ritonavir-Dosen zu erniedrigten Bupropion-Plasmakonzentrationen kommt. Es wird davon ausgegangen, dass diese Effekte die Induktion der Bupropion-Metabolisierung widerspiegeln. Die empfohlene Bupropion-Dosis sollte jedoch nicht überschritten werden, da sich gezeigt hat, dass Ritonavir CYP2B6 <i>in vitro</i> inhibiert. Im Gegensatz zur Langzeit-Anwendung von Ritonavir gab es bei einer kurzzeitigen Anwendung von niedrigen Ritonavir-Dosen (zweimal täglich 200 mg für 2 Tage) keine signifikante Wechselwirkung mit Bupropion. Das lässt darauf schließen, dass der Abfall der Bupropion-Konzentration erst einige Tage nach Beginn der gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir einsetzt.
Steroide	Budesonid, Inhaliertes, injizierbares oder intranasales Fluticasonpropionat, Triamcinolon	Es wurden Fälle von systemischen Effekten der Kortikosteroide, einschließlich Cushing-Syndrom und Suppression der Nebennierenfunktion (die Cortisol-Plasmakonzentrationen sanken um 86 %), bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Ritonavir und inhalatives oder intranasales Fluticasonpropionat erhalten haben. Ähnliche Wirkungen können auch bei anderen Kortikosteroiden, die über CYP3A verstoffwechselt werden (z. B. Budesonid und Triamcinolon), auftreten. Infolgedessen wird die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, mit diesen Glukokortikoiden nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer Effekte der Kortikosteroide überwiegt. Eine Reduktion der Glukokortikoid-Dosis unter engmaschiger Überwachung der

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Dexamethason ↑Prednisolon (28 %, 9 %)	lokalen und systemischen Wirkungen oder ein Wechsel auf ein Glukokortikoid, das kein Substrat von CYP3A4 ist (z. B. Beclometason), sollten in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus kann beim Absetzen der Glukokorticoide die schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum erforderlich sein. Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, hemmt CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Dexamethason erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Dexamethason mit Ritonavir wird empfohlen. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Prednisolon mit Ritonavir wird empfohlen. Die AUC des Metaboliten Prednisolon stieg um 37 % bzw. 28 % nach 4 bzw. 14 Tagen Ritonavir-Behandlung an.
Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie	Levothyroxin	Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle einer möglichen Wechselwirkung zwischen Ritonavir-haltigen Produkten und Levothyroxin berichtet. Bei Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, sollte mindestens ein Monat nach Beginn und/oder Ende der Therapie mit Ritonavir eine Überwachung der TSH (Thyreostimulierendes Hormon)-Werte erfolgen.
Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten	↑Tolvaptan	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund des Potenzials für Dehydratation, Hypovolämie und Hyperkaliämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Abkürzungen: ATL = Alanin-Aminotransferase; AUC = Fläche unter der Kurve (*area under the curve*)

* Ergebnisse aus mit Paxlovid durchgeführten Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Paxlovid bei Schwangeren vor, die Aufschluss über das Risiko arzneimittelassoziierter unerwünschter Wirkungen auf die Entwicklung des Fötus/ Embryos geben. Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Paxlovid und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Abschluss der Behandlung mit Paxlovid vermeiden.

Die Anwendung von Ritonavir kann die Wirksamkeit kombinierter hormoneller Kontrazeptiva verringern. Patientinnen, die kombinierte hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollte geraten werden, während der Behandlung mit Paxlovid und bis zum ersten Menstruationszyklus nach Beendigung der Behandlung mit Paxlovid eine andere wirksame Methode zur Empfängnisverhütung oder eine zusätzliche Barriere-Methode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Paxlovid bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Daten zu Nirmatrelvir zeigten eine Entwicklungstoxizität bei Kaninchen (geringeres fötales Körpergewicht), jedoch nicht bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

Daten von einer großen Anzahl Frauen, die während der Schwangerschaft Ritonavir erhielten, weisen auf keine Erhöhung der Fehlbildungsraten im Vergleich zur beobachteten Rate aus populationsbasierten Fehlbildungsregistern hin.

Tierexperimentelle Daten zu Ritonavir zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Paxlovid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand erfordert eine Behandlung mit Paxlovid.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Paxlovid in der Stillzeit vor.

Es ist nicht bekannt, ob Nirmatrelvir beim Menschen oder bei Tieren in die Muttermilch übergeht. Auch über die Auswirkungen von Nirmatrelvir auf das gestillte Neugeborene/ den Säugling oder die Milchproduktion ist nichts bekannt. Es gibt nur begrenzte veröffentlichte Daten, die zeigen, dass Ritonavir in der Muttermilch vorhanden ist. Es gibt keine Informationen über die Auswirkungen von Ritonavir auf das gestillte Neugeborene/ den Säugling oder auf die Milchproduktion. Ein Risiko für das Neugeborene/ den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Paxlovid unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten aus Studien am Menschen zur Auswirkung von Paxlovid (Nirmatrelvir und Ritonavir) oder Ritonavir alleine auf die Fertilität vor. Sowohl Nirmatrelvir als auch Ritonavir, jeweils separat getestet, hatten keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird erwartet, dass Paxlovid keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Paxlovid (Nirmatrelvir/ Ritonavir 300 mg/100 mg) gemeldet wurden, waren Geschmacksstörungen (5,6 %), Diarrhö (3,1 %), Kopfschmerzen (1,4 %) und Erbrechen (1,1 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil des Arzneimittels basiert auf Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und Spontanberichten gemeldet wurden.

Die Nebenwirkungen in Tabelle 2 sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Nebenwirkungen von Paxlovid

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit einschließlich Pruritus und Ausschlag
	Selten	Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit
	Gelegentlich	Abdominalschmerz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Unwohlsein

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Feldfunktion geändert

4.9 Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung von Paxlovid sollte allgemeine unterstützende Maßnahmen umfassen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Paxlovid.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Proteasehemmer, ATC-Code: J05AE30

Wirkmechanismus

Nirmatrelvir ist ein peptidomimetischer Inhibitor der SARS-CoV-2-Hauptprotease (*main protease*, Mpro), die auch als 3C-ähnliche Protease (3CLpro) oder nsp5-Protease bezeichnet wird. Die Inhibition der SARS-CoV-2-Mpro macht das Protein unfähig, Polyproteinvorläufer zu verarbeiten, und verhindert so die Virusreplikation.

Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Nirmatrelvir und sorgt so für eine höhere Plasmakonzentration von Nirmatrelvir.

Antivirale Aktivität

Nirmatrelvir zeigte eine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2-Infektionen von differenzierten normalen humanen Bronchialepithel (dNHBE)-Zellen, einer primären menschlichen Lungen-Alveolarepithelzelllinie (EC₅₀-Wert von 61,8 nM und EC₉₀-Wert von 181 nM) nach 3-tägiger Arzneimittelexposition. In Zellkulturen zeigte Nirmatrelvir eine antivirale Aktivität (mit EC₅₀-Werten im unteren nanomolaren Bereich des ≤ 3-fachen im Vergleich zu USA-WA1/2020) gegen SARS-CoV-2-Isolate der Varianten Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) und Omikron (B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 und BA.5). Unter den getesteten Varianten wies die Beta-Variante (B.1.351) mit einer etwa 3,7-fachen Reduzierung der Empfindlichkeit gegenüber dem Isolat USA-WA1/2020 die geringste Empfindlichkeit auf.

Antivirale Resistenz in Zellkulturen und biochemischen Assays

Mittels verschiedener Methoden, einschließlich SARS-CoV-2-Resistenzselektion, Tests mit rekombinanten SARS-CoV-2-Viren mit Mpro-Substitutionen sowie biochemischen Assays mit rekombinantem SARS-CoV-2-Mpro mit Aminosäuresubstitutionen, wurden Rückstände von SARS-CoV-2-Mpro identifiziert, die möglicherweise mit einer Resistenz gegen Nirmatrelvir in Zusammenhang stehen. In Tabelle 3 sind die Mpro-Substitutionen und Kombinationen von Mpro-Substitutionen dargestellt, die in Zellkulturen durch Nirmatrelvir selektierten SARS-CoV-2 beobachtet wurden. Die einzelnen Mpro-Substitutionen sind unabhängig davon aufgeführt, ob sie allein oder in Kombination mit anderen Mpro-Substitutionen auftraten. Zu beachten ist, dass S301P- und T304I-Substitutionen von Mpro die P6- und P3-Positionen der nsp5-/nsp6-Spaltungsstelle am C-Terminus von Mpro überlappen. Substitutionen an anderen Mpro-Spaltungsstellen wurden nicht mit einer Nirmatrelvir-Resistenz in Zellkulturen assoziiert. Die klinische Signifikanz dieser Substitutionen ist nicht bekannt.

Tabelle 3: Durch Nirmatrelvir selektierte SARS-CoV-2-Mpro-Aminosäuresubstitutionen in Zellkultur (mit einem > 5-fachen Anstieg des EC₅₀-Werts)

T21I (1,1 - 4,6), E166V (25 - 267), P252L (5,9), T304I (2,1 - 5,5), T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+T304I (3,0 - 7,9), L50F+E166V (34 - 163), L50F+T304I (5,9), F140L+A173V (10,1), A173V+T304I (20,2), T21+L50F+A193P+S301P (28,8), T21I+S144A+T304I (27,8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28,5), T21I+A173V+T304I (15), L50F+F140L+L167F+T304I (54,7)

Die meisten beobachteten einfachen Mpro-Mutationen und einige Doppelmutationen, welche die Empfindlichkeit von SARS-CoV-2 gegenüber Nirmatrelvir verringerten, führten zu einer Verschiebung des EC₅₀-Werts um das < 5-Fache im Vergleich zum SARS-CoV-2-Wildtyp. Im Allgemeinen führten Dreifach- und einige Doppelmutationen im Vergleich zum Wildtyp zu einem > 5-fachen Anstieg des EC₅₀-Werts. Die klinische Signifikanz dieser Mutationen muss noch weiter untersucht werden.

Gelöscht: Derzeit liegen keine Informationen über antivirale Resistenzen von SARS-CoV-2 gegen Nirmatrelvir vor. Studien zur Bewertung der Selektion von Resistenzen von SARS-CoV-2 gegen Nirmatrelvir in Zellkulturen und klinische Studien sind noch nicht abgeschlossen. Es wurde lediglich eine *in-vitro*-Studie zur Resistenzselektion an der Mpro des murinen Hepatitisvirus (MHV) durchgeführt, in der sich eine 4,4- bis 5-fache Abnahme der Empfindlichkeit von Nirmatrelvir gegenüber Viren mit 5 Mutationen (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) in der MHV-Mpro nach 10 Zellkulturpassagen zeigte. Die Relevanz dieses Ergebnisses für SARS-CoV-2 ist nicht bekannt.¶

Wiederanstieg der Viruslast und behandlungsbedingte Mutationen

In einer Untergruppe von mit Paxlovid und Placebo behandelten Teilnehmern der Studie EPIC-HR wurde an Tag 10 und/oder Tag 14 ein Wiederanstieg viraler RNA im Nasensekret nach der Behandlung unabhängig von COVID-19-Symptomen beobachtet. Ein Wiederanstieg der Viruslast trat in der Studie EPIC-HR sowohl bei mit Paxlovid behandelten Teilnehmern als auch bei unbehandelten (Placebo-) Teilnehmern auf, jedoch war die Inzidenz im Paxlovid-Arm höher (6,96 % gegenüber 4,08 %). Bislang werden der Wiederanstieg der Viruslast und das Wiederauftreten von COVID-19-Symptomen nicht mit einer schwereren Erkrankung oder dem Auftreten einer Resistenz in Verbindung gebracht.

Klinische Wirksamkeit

Angaben zur Wirksamkeit von Paxlovid basieren auf der Zwischenanalyse sowie der unterstützenden endgültigen Analyse der Studie EPIC-HR, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2/3-Studie an nicht-hospitalisierten, symptomatischen, erwachsenen Teilnehmern mit laborbestätigter Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion. Geeignete Teilnehmer waren 18 Jahre und älter und wiesen mindestens einen der folgenden Risikofaktoren für einen schweren Verlauf auf: Diabetes, Übergewicht (BMI > 25), chronische Lungenerkrankung (einschließlich Asthma), chronische Nierenerkrankung, aktuelles Rauchen, immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie, Herzerkrankung, Hypertonie, Sichelzellanämie, neurologische Entwicklungsstörungen, aktive Krebserkrankung, medizinisch bedingte technologische Abhängigkeit oder Alter ab 60 Jahre, unabhängig von den Begleiterkrankungen. Teilnehmer mit einem COVID-19-Symptombeginn von ≤ 5 Tagen wurden in die Studie aufgenommen. Personen mit einer bekannten früheren COVID-19-Infektion oder -Impfung wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg) oder Placebo oral alle 12 Stunden über 5 Tage. Primärer Wirksamkeitseindpunkt war der Anteil der Teilnehmer mit COVID-19-bedingten Hospitalisierungen oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28. Die Analyse wurde anhand des modifizierten Intent-to-Treat (mITT)-Analysesatzes (alle behandelten Teilnehmer mit Symptombeginn ≤ 3 Tage, die zu Studienbeginn weder eine Behandlung mit einem therapeutischen mAk gegen COVID-19 erhielten noch eine solche erhalten sollten), des mITT1-Analysesatzes (alle behandelten Teilnehmer mit Symptombeginn ≤ 5 Tage, die zu Studienbeginn weder eine Behandlung mit einem therapeutischen mAk gegen COVID-19 erhielten noch eine solche erhalten sollten) und des mITT2-Analysesatzes (alle behandelten Teilnehmer mit Symptombeginn ≤ 5 Tage) durchgeführt.

Insgesamt 2 246 Teilnehmer wurden randomisiert und erhielten entweder Paxlovid oder Placebo. Bei Studienbeginn betrug das mittlere Alter der Teilnehmer 46 Jahre, wobei 13 % der Teilnehmer 65 Jahre oder älter waren (3 % waren 75 Jahre oder älter). 51 % der Teilnehmer waren männlich. 72 % waren Weiße, 5 % Schwarze oder Afroamerikaner, 14 % Asiaten und 45 % Hispano- oder Lateinamerikaner. 66 % der Teilnehmer hatten einen Symptombeginn von ≤ 3 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung. 81 % hatten einen BMI > 25 kg/m² (37 % einen BMI > 30 kg/m²), 12 % hatten Diabetes mellitus und weniger als 1 % der Studienpopulation hatte eine Immunschwäche. 47 % der Teilnehmer waren bei Studienbeginn serologisch negativ und 51 % waren serologisch positiv. Die mittlere Viruslast bei Studienbeginn betrug 4,63 log₁₀ Kopien/ml (SD 2,87). 26 % der Teilnehmer hatten eine Viruslast bei Studienbeginn von $> 10^7$ (Kopien/ml). 6,2 % der Teilnehmer erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung entweder bereits eine Behandlung gegen COVID-19 mit einem therapeutischen mAk oder es war eine solche Behandlung geplant, weshalb sie aus der mITT- und mITT1-Analyse ausgeschlossen wurden. Die primäre SARS-CoV-2-Variante in beiden Behandlungsarmen war Delta (98 %), hauptsächlich der Subtyp Klade 21J (basierend auf der Zwischenanalyse).

Die demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale bei Studienbeginn waren zwischen der Paxlovid- und der Placebo-Gruppe ausgeglichen.

Die Bestimmung der primären Wirksamkeit erfolgte anhand einer geplanten Zwischenanalyse von 774 Teilnehmern in der mITT-Population. Die geschätzte Risikoreduktion betrug -6,3 % mit einem

unangepassten 95%-KI von (-9,0 % bis -3,6 %) und einem 95%-KI von (-10,61 % bis -2,02 %) bei Anpassung für Multiplizität. Der 2-seitige p-Wert war < 0,0001 mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,002.

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse zum primären Endpunkt in der Population für die mITT1-Analyse für den vollständigen Datensatz bei Abschluss der Studie dargestellt.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse bei nicht-hospitalisierten Erwachsenen mit COVID- 19, die innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn behandelt wurden und bei Studienbeginn keine Behandlung mit mAk gegen COVID- 19 erhielten (mITT1-Analysesatz)

	Paxlovid (n = 1 039)	Placebo (n = 1 046)
COVID- 19-bedingte Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28		
n (%)	9 (0,9 %)	66 (6,3 %)
Verringerung im Vergleich zu Placebo ^a	-5,52 (-7,12; -3,92)	
(95%-KI), %		
p-Wert	< 0,0001	
Mortalität jeglicher Ursache bis Tag 28, %	0	12 (1,1 %)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; COVID-19 = Coronavirus-Krankheit 2019; mAk = monoklonaler Antikörper; mITT1 = modifizierter Intent-to-treat-Analysesatz 1 (alle Teilnehmer mit Randomisierung auf die Studienintervention, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhielten, die bis Tag 28 mindestens 1 Besuch nach Studienbeginn hatten, bei denen zu Studienbeginn weder eine Behandlung mit einem therapeutischen mAk gegen COVID-19 erfolgte, noch eine solche Therapie geplant war und deren Behandlung innerhalb von höchstens 5 Tagen nach dem ersten Auftreten von COVID-19-Symptomen eingeleitet wurde).

a. Der geschätzte kumulative Anteil an hospitalisierten oder verstorbenen Teilnehmern bis Tag 28 wurde für jede Behandlungsgruppe mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet, wobei Teilnehmer ohne Hospitalisierungs- bzw. Mortalitätsstatus bis Tag 28 zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zensiert wurden.

Die geschätzte Risikoreduktion betrug -5,8 % mit einem 95%-KI von (-7,8 % bis -3,8 %) bei Teilnehmern, die innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn behandelt wurden, und -4,9 % mit einem 95%-KI von (-7,7 % bis -2,2 %) in der mITT1-Untergruppe der Teilnehmer, die > 3 Tagen nach Symptombeginn behandelt wurden.

In den Populationen für die finale mITT- und mITT2-Analyse wurden übereinstimmende Ergebnisse festgestellt. Insgesamt 1 379 Teilnehmer wurden in die mITT-Analysenpopulation eingeschlossen. Die Ereignisrate in der Paxlovid-Gruppe betrug 5/697 (0,72 %) und in der Placebo-Gruppe 44/682 (6,45 %).

Gelöscht: 3

Gelöscht: monoklonalen Antikörpern

Gelöscht: 8 (0,8 %)

Gelöscht: -5,62 (-7,21; -4,03)

Gelöscht: [

Gelöscht:],

Formatiert: Nicht vom nächsten Absatz trennen, Hängende Interpunktion zulassen, Abstand zwischen asiatischem und westlichem Text anpassen, Abstand zwischen asiatischem Text und Zahlen anpassen, Zeichenausrichtung: Automatisch

Gelöscht: 5,2

Gelöscht: 9

Gelöscht: 5

Table 5: COVID-19-Verlauf (Hospitalisierung oder Tod) bis Tag 28 bei symptomatischen Erwachsenen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines schweren Verlaufs; mITT1-Analysesatz

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Anzahl an Patienten	n = 1 039	n = 1 046
Serologie negativ	n = 487	n = 505
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod ^a (%)	8 (1,6 %)	58 (11,5 %)
Geschätzter Anteil in 28 Tagen [95%-KI], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Geschätzte Verringerung im Vergleich zu Placebo (95%-KI)	-10,04 (-13,10; -6,98)	
Serologie positiv	n = 540	n = 528
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod ^a (%)	1 (0,2 %)	8 (1,5 %)
Geschätzter Anteil in 28 Tage [95%-KI], %	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)
Geschätzte Verringerung im Vergleich zu Placebo (95%-KI)	-1,34 (-2,45; -0,23)	

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; COVID-19 = Coronavirus-Krankheit 2019; mITT1 = modifizierter Intent-to-treat-Analysesatz 1 (alle Teilnehmer mit Randomisierung auf die Studienintervention, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhielten, die zu Studienbeginn weder eine Behandlung mit einem therapeutischen monoklonalen Antikörper gegen COVID-19 erhalten hatten und bei denen keine solche Therapie geplant war und deren Behandlung innerhalb von höchstens 5 Tagen nach dem ersten Auftreten von COVID-19-Symptomen eingeleitet wurde).

Seropositivität war definiert als positives Ergebnis eines serologischen Immunoassays, der spezifisch für Wirtsantikörper gegen entweder S- oder N-Virusproteine ist.

Angabe der Differenz zwischen den Anteilen in den beiden Behandlungsgruppen und des 95%-Konfidenzintervalls basierend auf der Normalannäherung der Daten.

a. COVID-19-bedingte Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache.

Die Wirksamkeitsergebnisse von mITT1 waren in allen Untergruppen der Teilnehmer konsistent, einschließlich Alter (≥ 65 Jahre) und BMI (BMI > 25 und BMI > 30) sowie Diabetes.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Paxlovid eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung einer COVID-19 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir/ Ritonavir wurde bei gesunden Teilnehmern und bei Teilnehmern mit leichter bis mäßiger COVID-19 untersucht.

Ritonavir wird zur Verbesserung der Pharmakokinetik zusammen mit Nirmatrelvir angewendet und führt zu einer höheren systemischen Konzentration und einer längeren Halbwertszeit von Nirmatrelvir.

Bei wiederholter Anwendung von Nirmatrelvir/ Ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg und 500 mg/100 mg zweimal täglich ist der Anstieg der systemischen Exposition im Steady State offenbar geringer als dosisproportional. Bei einer Mehrfachdosierung über einen Zeitraum von 10 Tagen wurde

Gelöscht: 4

Gelöscht: 7 (1,4 %)

Gelöscht:

Gelöscht: -10,25 (-13,28; -7,21)

Gelöscht:

p < 0,0001

Gelöscht: [

Gelöscht:]

Gelöscht: p-Wert

Gelöscht:

Gelöscht: ¶

p = 0,0180

Gelöscht: [

Gelöscht:]

Gelöscht: p-Wert

Gelöscht: . A

Gelöscht: der

der Steady State an Tag 2 erreicht, mit einer etwa 2-fachen Akkumulation. Die systemische Exposition an Tag 5 war bei allen Dosierungen ähnlich wie an Tag 10.

Resorption

Nach peroraler Anwendung einer Einzeldosis Nirmatrelvir/ Ritonavir 300 mg/100 mg lag das geometrische Mittel der C_{max} von Nirmatrelvir bei 2,21 µg/ml und die AUC_{inf} im Steady State bei 23,01 µg*h/ml. Die mediane Zeit bis zur C_{max} (T_{max}) betrug 3,00 Stunden. Das arithmetische Mittel der terminalen Eliminationshalbwertszeit betrug 6,1 Stunden.

Nach peroraler Anwendung einer Einzeldosis Nirmatrelvir/ Ritonavir 300 mg/100 mg lag das geometrische Mittel der C_{max} von Ritonavir bei 0,36 µg/ml und die AUC_{inf} bei 3,60 µg*h/ml. Die mediane Zeit bis zur C_{max} (T_{max}) betrug 3,98 Stunden. Das arithmetische Mittel der terminalen Eliminationshalbwertszeit betrug 6,1 Stunden.

Auswirkungen einer Mahlzeit auf die orale Resorption

Bei Anwendung von 300 mg Nirmatrelvir (2 × 150 mg)/100 mg Ritonavir-Tabletten zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erhöhte sich die Nirmatrelvir-Exposition im Vergleich zu einer Anwendung im nüchternen Zustand (Anstieg der mittleren C_{max} um etwa 61 % und der mittleren AUC_{last} um etwa 20 %).

Gelöscht: einer Suspensionsformulierung von

Gelöscht: in Kombination mit Ritonavir

Verteilung

Die humane Plasmaproteinbindung von Nirmatrelvir beträgt etwa 69 %.

Die humane Plasmaproteinbindung von Ritonavir beträgt etwa 98 bis 99 %.

Biotransformation

In-vitro-Studien zur Untersuchung von Nirmatrelvir ohne gleichzeitige Gabe von Ritonavir lassen darauf schließen, dass Nirmatrelvir hauptsächlich durch Cytochrom P450 (CYP) 3A4 metabolisiert wird. Die Anwendung von Nirmatrelvir zusammen mit Ritonavir hemmt jedoch den Nirmatrelvir-Metabolismus. Im Plasma wurde als einzige mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehende Substanz unverändertes Nirmatrelvir nachgewiesen. Geringere oxidative Metaboliten fanden sich in den Fäzes und im Urin.

In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen wiesen CYP3A als wichtigste Isoform für den Ritonavir-Metabolismus nach, wobei CYP2D6 auch zur Bildung des oxidativen Metaboliten M-2 beiträgt.

Elimination

Primärer Ausscheidungsweg von Nirmatrelvir bei Anwendung mit Ritonavir war die Ausscheidung des intakten Arzneimittels über die Nieren. Etwa 49,6 % der angewendeten Nirmatrelvir-Dosis von 300 mg wurden im Urin und etwa 35,3 % in den Fäzes wiedergefunden. Nirmatrelvir war die vorherrschende mit dem Wirkstoff in Zusammenhang stehende Substanz, mit geringen Mengen an Metaboliten, die durch Hydrolysereaktionen in den Ausscheidungen entstanden. Die einzige quantifizierbare mit dem Wirkstoff in Zusammenhang stehende Substanz im Plasma war unverändertes Nirmatrelvir.

Untersuchungen am Menschen mit radioaktiv markiertem Ritonavir zeigten, dass die Ausscheidung von Ritonavir in erster Linie über das hepatobiliäre System erfolgt. Ca. 86 % der radioaktiv markierten Substanz wurden im Stuhl wiedergefunden. Vermutlich handelt es sich bei einem Teil davon um nicht resorbiertes Ritonavir.

Besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir/ Ritonavir in Bezug auf Alter und Geschlecht wurde nicht untersucht.

Ethnische Herkunft und Zugehörigkeit

Die systemische Exposition bei japanischen Teilnehmern war numerisch geringer, unterschied sich aber nicht in klinisch bedeutsamer Weise von westlichen Teilnehmern.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ohne Nierenfunktionsstörung waren die C_{max} und die AUC von Nirmatrelvir bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung um 30 % bzw. 24 %, bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung um 38 % bzw. 87 % und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um 48 % bzw. 204 % höher.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir bei Teilnehmern mit mäßiger Leberfunktionsstörung unterschied sich nicht signifikant von derjenigen bei gesunden Kontrollpersonen ohne Leberfunktionsstörung. Das bereinigte geometrische Mittelverhältnis (90%-KI) der AUC_{inf} und C_{max} von Nirmatrelvir im Vergleich zwischen einer mäßigen Leberfunktionsstörung (Test) und einer normalen Leberfunktion (Referenz) betrug jeweils 98,78 % (70,65 %; 138,12 %) bzw. 101,96 % (74,20 %; 140,11 %).

Nirmatrelvir/ Ritonavir wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/ Ritonavir

Bei einer Untersuchung von Nirmatrelvir in menschlichen Lebermikrosomen als einziges Substrat leistete CYP3A4 den größten Beitrag zum oxidativen Metabolismus von Nirmatrelvir. Ritonavir ist ein CYP3A-Inhibitor und führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Nirmatrelvir und anderen primär über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln. Trotz der gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik könnten starke Inhibitoren und Induktoren die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir verändern.

Nirmatrelvir hemmt CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 oder CYP1A2 *in vitro* bei klinisch relevanten Konzentrationen nicht reversibel. *In-vitro*-Studienergebnisse zeigten, dass Nirmatrelvir ein Induktor von CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 und CYP2C9 sein kann. Die klinische Relevanz ist unbekannt. Basierend auf *In-vitro*-Daten hat Nirmatrelvir ein geringes Potenzial zur Inhibition von BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 und OCT2. Nirmatrelvir hat das Potenzial MDR1, MATE1, OCT1 und OATP1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen zu hemmen.

Der Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir/Ritonavir wurde mit Itraconazol (CYP3A- Inhibitor) und Carbamazepin (CYP3A- Induktor) untersucht. Das Test-/Referenzverhältnis des bereinigten geometrischen Mittelwerts für die AUC_{inf} und C_{max} von Nirmatrelvir betrug 44,50 % bzw. 56,82 % nach gleichzeitiger Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg mit mehreren oralen Dosen Carbamazepin. Das Test-/Referenzverhältnis des bereinigten geometrischen Mittelwerts für die AUC_{tau} und C_{max} von Nirmatrelvir betrug 138,82 % bzw. 118,57 % bei gleichzeitiger Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir mit mehreren Dosen Itraconazol, verglichen mit einer alleinigen Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir.

Die Wirkung von Nirmatrelvir/Ritonavir auf andere Arzneimittel wurde mit Midazolam (CYP3A- Substrat) und Dabigatran (P-gp-Substrat) untersucht. Das Test-/Referenzverhältnis des bereinigten geometrischen Mittelwerts für die AUC_{inf} und C_{max} von Midazolam betrug 1 430,02 % bzw. 368,33 % bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam mit mehreren Dosen Nirmatrelvir/Ritonavir, verglichen mit einer alleinigen Anwendung von Midazolam. Das Test-/Referenzverhältnis des bereinigten geometrischen Mittelwerts für die AUC_{inf} und C_{max} von Dabigatran betrug 194,47 % bzw. 233,06 % nach Anwendung von Dabigatran mit mehreren Dosen Nirmatrelvir/Ritonavir, verglichen mit einer alleinigen Anwendung von Dabigatran.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine nicht-klinischen Sicherheitsstudien mit Nirmatrelvir in Kombination mit Ritonavir durchgeführt.

Nirmatrelvir

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität ergaben kein Risiko aufgrund von Nirmatrelvir. In Studien zur Fruchtbarkeit, zur embryofötalen Entwicklung oder zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurden keine schädlichen Wirkungen beobachtet. Eine Studie an trächtigen Kaninchen zeigte eine nachteilige Abnahme des fötalen Körpergewichts, ohne dass eine signifikante maternale Toxizität vorlag. Die systemische Exposition (AUC_{24}) in Kaninchen bei der maximalen Dosis, bei der keine nachteiligen Auswirkungen auf das fötale Körpergewicht festgestellt wurden, war etwa 3-mal so hoch wie die Exposition beim Menschen bei der empfohlenen therapeutischen Dosis von Paxlovid.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Nirmatrelvir durchgeführt.

Ritonavir

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von Ritonavir erwiesen sich Leber, Netzhaut, Schilddrüse und Nieren als die wichtigsten Zielorgane. Die Leberveränderungen betrafen die Leberzellen, das Gallensystem und die Phagozyten und gingen mit einem Anstieg der Leberenzyme einher. Eine Hyperplasie des Netzhautpigmentepithels und eine Netzhautdegeneration wurden in allen Untersuchungen an Nagern, die mit Ritonavir durchgeführt wurden, festgestellt, nicht aber bei Hunden. Untersuchungen der Ultrastruktur lassen darauf schließen, dass diese Netzhautveränderungen Folgeerscheinungen einer Phospholipidose sind. Klinische Studien lieferten jedoch keine Hinweise auf durch die Prüfsubstanz induzierte Augenveränderungen beim Menschen. Sämtliche Veränderungen an der Schilddrüse waren nach Absetzen von Ritonavir reversibel. Klinische Untersuchungen am Menschen ergaben keine klinisch relevanten Veränderungen in Schilddrüsenfunktionstests.

Bei Ratten wurden Nierenveränderungen wie z. B. eine Degeneration der Nierenkanälchen, chronische Entzündung und Proteinurie festgestellt, die vermutlich auf speziesspezifische, spontane Erkrankungen zurückzuführen sind. Darüber hinaus wurden in klinischen Studien keine klinisch relevanten Nierenveränderungen festgestellt.

Genotoxizitätsstudien ergaben kein von Ritonavir ausgehendes Risiko. Langzeit-Karzinogenitätsstudien mit Ritonavir an Mäusen und Ratten ergaben ein für diese Spezies spezifisches tumorerzeugendes Potenzial, das jedoch für den Menschen als nicht relevant angesehen wird. Ritonavir hatte bei Ratten keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit. Die bei Ratten beobachtete Entwicklungstoxizität (Embryo-Letalität, vermindertes Körpergewicht des Fötus, Verzögerungen bei der Verknöcherung und viszerale Veränderungen, einschließlich eines verzögerten Hodenabstiegs) trat hauptsächlich bei einer maternal toxischen Dosierung auf. Die Entwicklungstoxizität bei Kaninchen (Embryo-Letalität, verringerte Wurfgröße und verringerte Fötusgewichte) trat bei einer maternal toxischen Dosierung auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Nirmatrelvir Filmtabletten

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Kolloidales Siliciumdioxid
Natriumstearyl fumarat

Filmüberzug:
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (E 1521)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Ritonavir Filmtabletten

Tablettenkern:
Copovidon
Sorbitanlaurat
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Calciumhydrogenphosphat
Natriumstearyl fumarat

Filmüberzug:
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (E 1521)
Hyprolose (E 463)
Talkum (E 553b)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus OPA/Al/PVC-Folie mit 30 Tabletten.

Ein Umkarton Paxlovid enthält 5 Tagesdosis-Blisterpackungen mit jeweils 30 Tabletten.

Jede Tagesdosis-Blisterpackung enthält 4 Tabletten Nirmatrelvir und 2 Tabletten Ritonavir für die Morgen- und Abenddosis.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1625/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Januar 2022
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. November 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Feldfunktion geändert

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Deutschland

Pfizer Italia S.r.L.
Localita Marino del Tronto
63100 Ascoli, Piceno
Italien

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Irland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Beschreibung der Kontrollstrategie zu verbessern und ein konsistentes Verunreinigungsprofil zu bestätigen, sollten zusätzliche Details in den für die kommerzielle Bereitstellung vorgeschlagenen Herstellungsprozess des Wirkstoffs Nirmatrelvir aufgenommen werden.	30. Juni 2022
Um eine umfassende Kontrolle von Verunreinigungen während des gesamten Lebenszyklus des Produkts zu gewährleisten, sollte die Kontrollstrategie für den Wirkstoff Nirmatrelvir für die Verunreinigungen, einschließlich chiraler Verunreinigungen, und den Wirkstoff vollständig festgelegt werden.	30. Juni 2022
Um eine umfassende Kontrolle von Verunreinigungen während des gesamten Lebenszyklus des Produkts zu gewährleisten, sollten vollständige Validierungsdaten für die HPLC-Methode zur Bestimmung und Prüfung auf Verunreinigungen sowie für die Restlösungsmittelmethode zur Kontrolle des Wirkstoffs Nirmatrelvir bereitgestellt werden.	30. Juni 2022

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PAXLOVID 150 mg + 100 mg Filmtabletten
Nirmatrelvir + Ritonavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede pinkfarbene Filmtablette enthält 150 mg Nirmatrelvir.
Jede weiße Filmtablette enthält 100 mg Ritonavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten (20 Tabletten Nirmatrelvir + 10 Tabletten Ritonavir)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Scannen Sie den QR-Code, um Produktinformationen in der Landessprache zu erhalten.
URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1625/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

paxlovid

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNGEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

PAXLOVID
Nirmatrelvir 150 mg Tablette
Ritonavir 100 mg Tablette

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer (Logo)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Paxlovid 150 mg + 100 mg Filmtabletten Nirmatrelvir + Ritonavir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Paxlovid und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Paxlovid beachten?
3. Wie ist Paxlovid einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Paxlovid aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Paxlovid und wofür wird es angewendet?

Paxlovid enthält die zwei Wirkstoffe Nirmatrelvir und Ritonavir in zwei verschiedenen Tabletten. Paxlovid ist ein antivirales Arzneimittel zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren Krankheitsverlauf zu entwickeln.

COVID- 19 wird durch ein Virus namens Coronavirus verursacht. Paxlovid stoppt die Vermehrung des Virus in den Zellen und damit auch die Vermehrung des Virus im Körper. Dies kann Ihrem Körper helfen, die Virusinfektion zu überwinden, und kann verhindern, dass Sie eine schwere Krankheit entwickeln.

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder nach 5 Tagen nicht bessern, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Paxlovid beachten?

Paxlovid darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Nirmatrelvir, Ritonavir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile von Paxlovid sind.
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen. Eine Einnahme von Paxlovid mit diesen Arzneimitteln kann zu schweren oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen oder die Wirkweise von Paxlovid beeinflussen:
 - Alfuzosin (zur Behandlung der Symptome einer vergrößerten Prostata)
 - Ranolazin (zur Behandlung von chronischen Brustschmerzen [Angina pectoris])

- Amiodaron, Dronedaron, Flecainid, Propafenon, Chinidin (zur Behandlung von Herzerkrankungen und zur Korrektur von Herzrhythmusstörungen)
- Fusidinsäure, Rifampicin (zur Behandlung bakterieller Infektionen)
- Apalutamid, Neratinib, Venetoclax (zur Behandlung von Krebs)
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin (zur Vorbeugung und Kontrolle von Krampfanfällen)
- Colchicin (zur Behandlung von Gicht)
- Terfenadin (zur Behandlung von Allergien)
- Lurasidon (zur Behandlung von Schizophrenie)
- Pimozid, Clozapin, Quetiapin (zur Behandlung von Schizophrenie, bipolarer Störung, schweren Depressionen und abnormen Gedanken oder Gefühlen)
- Silodosin (zur Behandlung einer vergrößerten Prostata)
- Eplerenon und Ivabradin (zur Behandlung von Erkrankungen des Herzens und/oder der Blutgefäße)
- Dihydroergotamin und Ergotamin (zur Behandlung von Migränekopfschmerzen)
- Ergometrin und Methylergometrin (zur Stillung übermäßiger Blutungen, die nach einer Entbindung oder einem Schwangerschaftsabbruch auftreten können)
- Cisaprid (zur Linderung bestimmter Magenbeschwerden)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen)
- Voclosporin (zur Behandlung von Immunerkrankungen)
- Lovastatin, Simvastatin, Lomitapid (zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut)
- Eletriptan (zur Behandlung von Migränekopfschmerzen)
- Avanafil, Vardenafil (zur Behandlung von Erektionsstörungen [auch als Impotenz bezeichnet])
- Sildenafil, Tadalafil (zur Behandlung von Erektionsstörungen [auch als Impotenz bezeichnet] oder pulmonaler arterieller Hypertonie [hoher Blutdruck in der Lungenarterie])
- Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Triazolam, Midazolam oral eingenommen (zur Linderung von Angstzuständen und/ oder Schlafstörungen)
- Tolvaptan (zur Behandlung von Hyponatriämie [niedrige Natriumspiegel im Blut])

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen, einschließlich schwerer allergischer Reaktionen (als „Anaphylaxie“ bezeichnet), können bei Patienten auftreten, die Paxlovid einnehmen, auch nach nur 1 Dosis. Brechen Sie die Einnahme von Paxlovid ab und rufen Sie sofort Ihren Arzt an, wenn eines der folgenden Symptome einer allergischen Reaktion auftritt:

- Schluck- oder Atembeschwerden
- Schwellung von Zunge, Mund und Gesicht
- Engegefühl im Hals
- Heiserkeit
- Juckreiz
- Hautausschlag

Lebererkrankung

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Lebererkrankung haben oder hatten. Leberenzymanomalien, Hepatitis und Gelbsucht sind bei Patienten, die Ritonavir erhalten, aufgetreten.

Nierenerkrankung

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Nierenerkrankung haben oder hatten.

Risiko der Entwicklung einer HIV-1-Resistenz

Wenn Sie eine unbehandelte oder unkontrollierte HIV-Infektion haben, kann Paxlovid dazu führen, dass einige HIV-Arzneimittel in Zukunft nicht mehr so gut wirken.

Kinder und Jugendliche

Paxlovid darf Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht gegeben werden, da Paxlovid nicht bei Kindern und Jugendlichen untersucht wurde.

Einnahme von Paxlovid zusammen mit anderen Arzneimitteln

Es gibt andere Arzneimittel, die möglicherweise nicht zusammen mit Paxlovid eingenommen werden sollten. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen:

- Arzneimittel gegen Krebs, wie z. B. Afatinib, Abemaciclib, Apalutamid, Ceritinib, Dasatinib, Encorafenib, Fostamatinib, Ibrutinib, Nilotinib, Vinblastin und Vincristin
- Arzneimittel zur Blutverdünnung (*Antikoagulanzen*), wie z. B. Warfarin, Rivaroxaban und Dabigatran
- Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen, wie z. B. Divalproex, Lamotrigin
- Arzneimittel zur Raucherentwöhnung, wie z. B. Bupropion
- Arzneimittel zur Behandlung von Allergien, wie z. B. Fexofenadin und Loratadin
- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen (*Antimykotika*), wie z. B. Itraconazol und Voriconazol
- Arzneimittel zur Behandlung des Cushing-Syndroms - wenn der Körper einen Überschuss an Cortisol produziert, wie z. B. Ketoconazol-Tabletten
- Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion, wie z. B. Efavirenz, Maraviroc, Raltegravir und Zidovudin
- Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen (z. B. Antibiotika und Mittel gegen Mykobakterien), wie z. B. Atovaquon, Clarithromycin, Erythromycin, Bedaquilin, Rifabutin, Delamanid und Sulfamethoxazol/ Trimethoprim
- Arzneimittel zur Behandlung von psychischen oder affektiven Störungen, wie z. B. Haloperidol, Risperidon und Thioridazin
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck in den Blutgefäßen, welche die Lunge versorgen, wie z. B. Bosentan und Riociguat
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck (*Hypertonie*), wie z. B. Amlodipin, Diltiazem, Lercanidipin und Nifedipin
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen und zur Korrektur eines unregelmäßigen Herzschlags, wie z. B. Digoxin
- Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis-C-Virusinfektionen, wie z. B. Glecaprevir/ Pibrentasvir
- Arzneimittel zur Senkung des Blutcholesterinspiegels, wie z. B. Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin und Rosuvastatin
- Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems, wie z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus
- Arzneimittel zur Behandlung starker Schmerzen, wie z. B. Morphin, Fentanyl, Methadon, Buprenorphin, andere morphinähnliche Arzneimittel und Piroxicam
- Arzneimittel, die als Beruhigungsmittel, Hypnotika und Schlafmittel angewendet werden, wie z. B. Alprazolam, Buspiron und Zolpidem
- Steroide, einschließlich Kortikosteroide zur Behandlung von Entzündungen, wie z. B. Betamethason, Budesonid, Ciclesonid, Dexamethason, Fluticason, Prednisolon, Prednison und Triamcinolon
- Arzneimittel zur Behandlung von Asthma und anderen Lungenerkrankungen, wie chronisch obstruktive Lungenerkrankung [COPD], wie z. B. Salmeterol und Theophyllin
- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen, wie z. B. Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin und Sertralin
- Arzneimittel zur Behandlung von Schilddrüsenunterfunktion, wie z. B. Levothyroxin
- folgende weitere spezielle Arzneimittel:
 - orale Verhütungsmittel oder Pflaster zur Schwangerschaftsverhütung, die Ethinylestradiol enthalten
 - Midazolam angewendet als Injektion (zur Sedierung [ein wacher, aber sehr entspannter Zustand der Ruhe oder Schläfrigkeit während eines medizinischen Tests oder Eingriffs] oder zur Anästhesie)

Viele Arzneimittel haben Wechselwirkungen mit Paxlovid. **Bitte führen Sie eine Liste Ihrer Arzneimittel und zeigen Sie diese Ihrem Arzt und Apotheker.** Nehmen Sie keine neuen Arzneimittel ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ein. Ihr Arzt kann Ihnen sagen, ob die Einnahme von Paxlovid mit anderen Arzneimitteln sicher ist.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Es sind keine ausreichenden Informationen vorhanden, die eine unbedenkliche Einnahme von Paxlovid während der Schwangerschaft bestätigen. Wenn Sie schwanger sind, wird eine Behandlung mit Paxlovid nicht empfohlen, es sei denn, Ihr klinischer Zustand erfordert es. Es wird empfohlen, dass Sie während der Einnahme von Paxlovid und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung auf Geschlechtsverkehr verzichten oder eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Wenn Sie ein hormonelles Verhütungsmittel anwenden, wird empfohlen, ein Kondom oder eine andere nicht-hormonelle Verhütungsmethode zu verwenden, da Paxlovid die Wirksamkeit von hormonellen Verhütungsmitteln beeinträchtigen kann. Ihr Arzt wird Sie über die Dauer dieser erforderlichen Anpassung Ihrer Verhütungsmaßnahmen informieren.

Es liegen keine Informationen zur Anwendung von Paxlovid in der Stillzeit vor. Während der Einnahme von Paxlovid und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Paxlovid sollten Sie nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird erwartet, dass Paxlovid keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Paxlovid enthält Lactose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Paxlovid enthält Natrium

Nirmatrelvir- und Ritonavir-Tabletten enthalten jeweils weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Paxlovid einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Paxlovid besteht aus 2 Arzneimitteln: Nirmatrelvir und Ritonavir. Die empfohlene Dosis beträgt 2 Tabletten Nirmatrelvir (pinkfarbene Tablette) und 1 Tablette Ritonavir (weiße Tablette) zur zweimal täglichen oralen Einnahme (am Morgen und am Abend).

Ein Behandlungszyklus dauert 5 Tage. Nehmen Sie für jede Dosis alle 3 Tabletten zusammen zur gleichen Zeit ein.

Wenn Sie an einer Nierenerkrankung leiden, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, um eine geeignete Dosis von Paxlovid zu erhalten.

Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen. Kauen, brechen oder zerkleinern Sie die Tabletten nicht. Paxlovid kann mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Paxlovid eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Paxlovid eingenommen haben, rufen Sie Ihren Arzt an oder suchen Sie sofort die Notaufnahme des nächsten Krankenhauses auf.

Wenn Sie die Einnahme von Paxlovid vergessen haben

Wenn Sie innerhalb von 8 Stunden nach dem regulären Einnahmezeitpunkt bemerken, dass Sie eine Dosis von Paxlovid vergessen haben, nehmen Sie diese so bald wie möglich ein.

Wenn Sie später als 8 Stunden nach dem regulären Einnahmezeitpunkt bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die ausgelassene Dosis nicht ein, sondern nehmen Sie stattdessen die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein. Nehmen Sie nicht 2 Dosen Paxlovid gleichzeitig ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Paxlovid abbrechen

Auch wenn Sie sich besser fühlen, sollten Sie die Einnahme von Paxlovid nicht abbrechen, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Durchfall (*Diarrhö*)
- Erbrechen
- Übelkeit
- Veränderter Geschmackssinn
- Kopfschmerzen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Allergische Reaktionen (wie Juckreiz oder Hautausschlag)
- Bauchschmerzen

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

- Schwere allergische Reaktionen, die als Anaphylaxie bezeichnet werden (wie Schwellung von Zunge, Mund und Gesicht, Schluck- oder Atembeschwerden, Engegefühl im Hals oder Heiserkeit)
- Unwohlsein

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Feldfunktion geändert

5. Wie ist Paxlovid aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ bzw. auf dem Blister nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Paxlovid enthält

- Die Wirkstoffe in diesem Arzneimittel sind Nirmatrelvir und Ritonavir.
 - Jede pinkfarbene Nirmatrelvir-Filmtablette enthält 150 mg Nirmatrelvir.
 - Jede weiße Ritonavir-Filmtablette enthält 100 mg Ritonavir.
- Die sonstigen Bestandteile in der Nirmatrelvir-Tablette sind mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2, „Paxlovid enthält Lactose“), Croscarmellose-Natrium, kolloidales Siliciumdioxid und Natriumstearylummarat (siehe Abschnitt 2, „Paxlovid enthält Natrium“). Der Filmüberzug enthält Hypromellose, Titandioxid, Macrogol und Eisen(III)-oxid.
- Die sonstigen Bestandteile in der Ritonavir-Tablette sind Copovidon, Sorbitanlaurat, hochdisperses Siliciumdioxid, Calciumhydrogenphosphat, Natriumstearylummarat. Der Filmüberzug enthält Hypromellose, Titandioxid, Macrogol, Hypromellose, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid und Polysorbat 80.

Wie Paxlovid aussieht und Inhalt der Packung

Paxlovid-Filmtabletten sind in 5 Tagesdosis-Blisterpackungen mit insgesamt 30 Tabletten in einem Umkarton erhältlich.

Jede Tagesdosis-Blisterpackung enthält 4 Nirmatrelvir-Tabletten (je 150 mg) und 2 Ritonavir-Tabletten (je 100 mg) und zeigt an, welche Tabletten morgens und abends eingenommen werden müssen (Sonne- und Mondsymbol).

Nirmatrelvir 150 mg Filmtabletten sind als ovale, pinkfarbene Filmtabletten mit der Prägung „PFE“ auf der einen und „3CL“ auf der anderen Seite verfügbar.

Ritonavir 100 mg Filmtabletten sind als kapselförmige, weiß bis cremefarbene Filmtabletten mit der Prägung „H“ auf der einen und „R9“ auf der anderen Seite verfügbar.

Pharmazeutischer Unternehmer

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

Hersteller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Deutschland

Pfizer Italia S.r.L.
Localita Marino del Tronto
63100 Ascoli, Piceno
Italien

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Scannen Sie den Code mit einem Mobilgerät, um die Packungsbeilage in verschiedenen Sprachen zu erhalten.



URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> erhältlich.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Feldfunktion geändert



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 13.02.2023

GESCHZ 72.07-2023-5888

Rezidive bei COVID-19 nach Absetzen von Paxlovid®

Initiativbericht

Anlage: - 1-

Berichtersteller/in:

[REDACTED]
[REDACTED]

Im Nachgang zum Bericht vom 17.08.2022 (GESCHZ 72.07-2022-42199) zu der im Betreff genannten Frage möchten wir Sie darüber informieren, dass dieses Thema aus dem Annual-Renewal in die Variation II/26 verschoben und diese jetzt Ende Januar 2023 abgeschlossen wurde.

Der CHMP Rapporteur und letztlich der CHMP haben sich nach Konsultation der ETF vorerst gegen einen Warnhinweis im Abschnitt 4.4 der SmPC ausgesprochen, da die Rezidive auch in der unbehandelten Population auftraten (6,96 % unter Paxlovid und 4,08 % unter Placebo) und weder mit schwereren Covid-19-Symptomen assoziiert waren noch zur Entstehung von Resistenzen geführt haben. Die Häufigkeit dieser Rezidive scheint zudem von den Virusvarianten (insbesondere Varianten vor und nach dem ersten Auftreten von Omicron) abhängig zu sein, so dass zu diesem Zeitpunkt keine spezielle Empfehlung gegeben werden kann. Insbesondere kann gemäß dem updated CHMP-AR (Abschnitt 13.2, siehe Anlage) keine Empfehlung für eine systematische erneute Behandlung gegeben werden:

„Thus, no particular message could be given to physicians or patients apart from alerting them that this could occur (and that given the above) and that it is not an alarming event.

Given the lack of specific guidance at this stage, a warning, which (contrarily to the section 5.1) has a counterpart in the package leaflet, seems not to be justified.“

In Analogie zur US-Produktinformation wurden jedoch Ergebnisse zum viralen Rebound aus der pivotalen EPIC-HR-Studie in den Pharmakodynamik-Teil (Abschnitt 5.1) der SmPC

aufgenommen (siehe Anlage). Entsprechend würden wir in Kürze auf der BfArM-Webseite über die Möglichkeit eines viralen Rebounds bei Behandlung mit antiviralen Medikamenten wie Paxlovid berichten.

Zudem wurde die Notwendigkeit für weitere Abklärung des viralen Rebounds und von Rezidiven nach Therapie mit Paxlovid gesehen. Hierzu könnte u. a. die laufende Studie C4671034 dienen, die eine längere Behandlungsdauer als die derzeitigen 5 Tage untersucht, d. h. 10 und 15 Tage bei immungeschwächten Patienten, die das Risiko eines Virusrebounds und des Wiederauftretens von COVID-19-Symptomen verhindern könnten, wie gemäß Literatur angenommen.

Weiterhin müssen Fälle von Virusrebounds und Wiederauftreten von COVID-19-Symptomen in laufenden/geplanten vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gesponserten Studien aus immunologischer (humoraler und zellulärer) und virologischer Sicht (einschließlich Kultur zur Bewertung des Übertragungsrisikos) charakterisiert werden.

i.V. K.B.

Prof. Dr. Karl Broich



Bundesministerium für Gesundheit

53107 Bonn

Prof. Dr. Karl Broich

Präsident

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-3219

FAX +49 (0)228 99 307-5514

E-MAIL leitung@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 13.02.2023

GESCHZ 72.07-2023-5888

Rezidive bei COVID-19 nach Absetzen von Paxlovid®

Initiativbericht

Anlage: - 1-

Berichtersteller/in: [REDACTED]
[REDACTED]

Im Nachgang zum Bericht vom 17.08.2022 (GESCHZ 72.07-2022-42199) zu der im Betreff genannten Frage möchten wir Sie darüber informieren, dass dieses Thema aus dem Annual-Renewal in die Variation II/26 verschoben und diese jetzt Ende Januar 2023 abgeschlossen wurde.

Der CHMP Rapporteur und letztlich der CHMP haben sich nach Konsultation der ETF vorerst gegen einen Warnhinweis im Abschnitt 4.4 der SmPC ausgesprochen, da die Rezidive auch in der unbehandelten Population auftraten (6,96 % unter Paxlovid und 4,08 % unter Placebo) und weder mit schwereren Covid-19-Symptomen assoziiert waren noch zur Entstehung von Resistenzen geführt haben. Die Häufigkeit dieser Rezidive scheint zudem von den Virusvarianten (insbesondere Varianten vor und nach dem ersten Auftreten von Omicron) abhängig zu sein, so dass zu diesem Zeitpunkt keine spezielle Empfehlung gegeben werden kann. Insbesondere kann gemäß dem updated CHMP-AR (Abschnitt 13.2, siehe Anlage) keine Empfehlung für eine systematische erneute Behandlung gegeben werden:

„Thus, no particular message could be given to physicians or patients apart from alerting them that this could occur (and that given the above) and that it is not an alarming event.

Given the lack of specific guidance at this stage, a warning, which (contrarily to the section 5.1) has a counterpart in the package leaflet, seems not to be justified.“

In Analogie zur US-Produktinformation wurden jedoch Ergebnisse zum viralen Rebound aus der pivotalen EPIC-HR-Studie in den Pharmakodynamik-Teil (Abschnitt 5.1) der SmPC aufgenommen (siehe Anlage). Entsprechend würden wir in Kürze auf der BfArM-Webseite über

die Möglichkeit eines viralen Rebounds bei Behandlung mit antiviralen Medikamenten wie Paxlovid berichten.

Zudem wurde die Notwendigkeit für weitere Abklärung des viralen Rebounds und von Rezidiven nach Therapie mit Paxlovid gesehen. Hierzu könnte u. a. die laufende Studie C4671034 dienen, die eine längere Behandlungsdauer als die derzeitigen 5 Tage untersucht, d. h. 10 und 15 Tage bei immungeschwächten Patienten, die das Risiko eines Virusrebounds und des Wiederauftretens von COVID-19-Symptomen verhindern könnten, wie gemäß Literatur angenommen.

Weiterhin müssen Fälle von Virusrebounds und Wiederauftreten von COVID-19-Symptomen in laufenden/geplanten vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gesponserten Studien aus immunologischer (humoraler und zellulärer) und virologischer Sicht (einschließlich Kultur zur Bewertung des Übertragungsrisikos) charakterisiert werden.

Prof. Dr. Karl Broich

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paxlovid 150 mg + 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede pinkfarbene Filmtablette enthält 150 mg Nirmatrelvir.
Jede weiße Filmtablette enthält 100 mg Ritonavir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede pinkfarbene 150 mg Filmtablette mit Nirmatrelvir enthält 176 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nirmatrelvir

Filmtablette (Tablette).

Pinkfarbene, ovale Tabletten, ca. 17,6 mm lang und ca. 8,6 mm breit, mit der Prägung „PFE“ auf einer und „3CL“ auf der anderen Seite.

Ritonavir

Filmtablette (Tablette).

Weiß bis cremefarbene, kapselförmige Tabletten, ca. 17,1 mm lang und ca. 9,1 mm breit, mit der Prägung „H“ auf einer und „R9“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Paxlovid wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg Nirmatrelvir (zwei 150 mg Tabletten) und 100 mg Ritonavir (eine 100 mg Tablette) zur gleichzeitigen Einnahme alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen. Paxlovid sollte so schnell wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn angewendet werden. Es wird empfohlen, die 5-tägige Behandlung abzuschließen, auch wenn der Patient nach Beginn der Behandlung mit Paxlovid aufgrund einer schweren oder kritischen COVID-19-Erkrankung hospitalisiert werden muss.

Wenn der Patient eine Dosis Paxlovid ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 8 Stunden zurückliegt, sollte die Einnahme so bald wie möglich nachgeholt und anschließend das übliche Einnahmeschema wieder aufgenommen werden. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt mehr als 8 Stunden zurückliegt, sollte die ausgelassene Dosis nicht mehr eingenommen und stattdessen die nächste Dosis zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden, um die ausgelassene Dosis zu ersetzen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} \geq 60$ bis < 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} \geq 30$ bis < 60 ml/min) sollte die Paxlovid-Dosis auf 150 mg/100 mg Nirmatrelvir/ Ritonavir alle 12 Stunden über 5 Tage reduziert werden, um eine Überexposition zu vermeiden (diese Dosisanpassung wurde nicht klinisch geprüft). Paxlovid sollte nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} < 30$ ml/min, einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz [End Stage Renal Disease, ESRD] unter Hämodialyse) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Besondere Aufmerksamkeit für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung

Der Tagesblistert enthält zwei getrennte Abschnitte, die jeweils zwei Tabletten mit Nirmatrelvir und eine Tablette mit Ritonavir enthalten, die der täglichen Standarddosis entsprechen. Deshalb sollten Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung darauf hingewiesen werden, dass nur eine Nirmatrelvir-Tablette mit einer Ritonavir-Tablette alle 12 Stunden eingenommen werden sollte.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Paxlovid erforderlich. Paxlovid sollte nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Begleittherapie mit einem Ritonavir- oder Cobicistat-haltigen Regime

Es ist keine Dosisanpassung von Paxlovid erforderlich. Patienten, bei denen eine Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder dem Hepatitis-C-Virus (HCV) diagnostiziert wurde und die ein Ritonavir- oder Cobicistat-haltiges Regime erhalten, sollten ihre Behandlung wie angezeigt fortsetzen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Paxlovid bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Nirmatrelvir muss gleichzeitig mit Ritonavir eingenommen werden. Wird Nirmatrelvir nicht korrekt zusammen mit Ritonavir eingenommen, kommt es zu Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir, die nicht ausreichen, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen.

Paxlovid kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt und nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden, da derzeit keine Daten verfügbar sind.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die unten aufgeführten Arzneimittel stellen eine Orientierungshilfe dar. Es handelt sich nicht um eine vollständige Liste aller Arzneimittel, die mit Paxlovid kontraindiziert sind.

Arzneimittel mit stark CYP3A-abhängiger Clearance, bei denen eine erhöhte Plasmakonzentration mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergeht.

- α_1 -Adrenorezeptor-Antagonist: Alfuzosin
- Antianginöse Arzneimittel: Ranolazin
- Antiarrhythmika: Amiodaron, Dronedaron, Flecainid, Propafenon, Chinidin
- Antibiotika: Fusidinsäure
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen: Neratinib, Venetoclax
- Arzneimittel gegen Gicht: Colchicin
- Antihistaminika: Terfenadin
- Antipsychotika/ Neuroleptika: Clozapin, Lurasidon, Pimozid, Quetiapin
- Arzneimittel zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie: Silodosin
- Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Eplerenon, Ivabradin
- Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin
- GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel: Cisaprid
- Immunsuppressiva: Voclosporin
- Lipidsenker:
 - o HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren: Lovastatin, Simvastatin
 - o Inhibitoren des Mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTTP): Lomitapid
- Arzneimittel gegen Migräne: Eletriptan
- PDE-5-Inhibitoren: Avanafil, Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil
- Sedativa/ Hypnotika: Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetes Midazolam und Triazolam
- Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten: Tolvaptan

Arzneimittel, die starke CYP3A-Induktoren sind, bei denen signifikant reduzierte Nirmatrelvir/ Ritonavir-Konzentrationen im Plasma mit einem potenziellen Verlust des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenzbildung einhergehen können.

- Antibiotika: Rifampicin
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen: Apalutamid
- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Die Behandlung mit Paxlovid darf nicht unmittelbar nach dem Absetzen von CYP3A4-Induktoren begonnen werden, da die Wirkung des kürzlich abgesetzten CYP3A4-Induktors verzögert nachlässt (siehe Abschnitt 4.5).

Für die Festlegung des geeigneten Zeitpunkts für den Beginn einer Paxlovid-Behandlung sollte ein multidisziplinärer Ansatz (z. B. unter Einbeziehung von Ärzten und Fachärzten für klinische Pharmakologie) in Betracht gezogen werden, wobei die verzögert nachlassende Wirkung des kürzlich abgesetzten CYP3A-Induktors und die Notwendigkeit, die Paxlovid-Behandlung innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn zu initiieren, zu berücksichtigen sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Das Management von Arzneimittelwechselwirkungen bei Hochrisikopatienten mit COVID-19, die mehrere Begleitmedikamente erhalten, kann komplex sein und erfordert ein fundiertes Wissen über Art und Ausmaß der Wechselwirkung mit allen Begleitmedikamenten. Bei bestimmten Patienten sollte für das Management von Arzneimittelwechselwirkungen ein multidisziplinärer Ansatz (z. B. unter

Einbeziehung von Ärzten und Fachärzten für klinische Pharmakologie) in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn Begleitmedikamente ausgesetzt werden, ihre Dosierung reduziert wird oder eine Überwachung auf Nebenwirkungen erforderlich ist.

Wirkungen von Paxlovid auf andere Arzneimittel

Die Einleitung einer Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor Paxlovid bei Patienten, die über CYP3A metabolisierte Arzneimittel erhalten, oder der Beginn einer Anwendung von über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln bei Patienten, die bereits Paxlovid einnehmen, kann die Plasmakonzentrationen von über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Paxlovid

Die Einleitung einer Behandlung mit CYP3A inhibierenden oder induzierenden Arzneimitteln kann die Plasmakonzentration von Paxlovid erhöhen bzw. verringern.

Mögliche Folgen solcher Wechselwirkungen sind:

- klinisch signifikante Nebenwirkungen, die potenziell zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen oder tödlichen Ereignissen durch die höhere Exposition gleichzeitig angewandeter Arzneimittel führen können,
- klinisch signifikante Nebenwirkungen aufgrund einer höheren Paxlovid-Exposition,
- Verlust der therapeutischen Wirkung von Paxlovid und mögliche Entwicklung einer viralen Resistenz.

In Tabelle 1 sind Arzneimittel aufgeführt, die für die gleichzeitige Anwendung mit Nirmatrelvir/ Ritonavir kontraindiziert sind sowie potenziell signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5). Vor und während der Paxlovid-Behandlung sollten mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel sollte während der Paxlovid-Behandlung regelmäßig geprüft und Patienten sollten auf mögliche Nebenwirkungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln überwacht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei Anwendung von Paxlovid wurde über Anaphylaxie und andere Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden Fälle von toxisch-epidermaler Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom bei Anwendung von Ritonavir, einem Bestandteil von Paxlovid, berichtet (siehe Fachinformation zu Norvir). Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung von Paxlovid sofort abubrechen und eine geeignete medikamentöse Behandlung und/oder unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

Schwere Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Patienten mit ESRD) liegen keine klinischen Daten vor. Basierend auf pharmakokinetischen Daten (siehe Abschnitt 5.2) könnte die Anwendung von Paxlovid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung zu einer Überexposition mit potenzieller Toxizität führen. Zum jetzigen Zeitpunkt kann keine Empfehlung in Bezug auf eine Dosisanpassung gegeben werden, da eine entsprechende Untersuchung noch aussteht. Daher sollte Paxlovid nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min, einschließlich Patienten mit ESRD unter Hämodialyse) angewendet werden.

Schwere Leberfunktionsstörung

Es liegen keine pharmakokinetischen und klinischen Daten zur Anwendung von Paxlovid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor. Daher sollte Paxlovid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden.

Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Ritonavir behandelt wurden, sind eine Erhöhung hepatischer Transaminasen sowie eine klinisch manifeste Hepatitis und Ikterus aufgetreten. Paxlovid sollte deshalb bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen, Leberenzymveränderungen oder Hepatitis mit Vorsicht angewendet werden.

Risiko der Entwicklung einer HIV-1-Resistenz

Da Nirmatrelvir gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, besteht bei Personen mit unkontrollierter oder nicht diagnostizierter HIV-1-Infektion möglicherweise das Risiko für eine Resistenzentwicklung gegen HIV-Protease-Inhibitoren.

Sonstige Bestandteile

Nirmatrelvir-Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Nirmatrelvir und Ritonavir enthalten jeweils weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Paxlovid

Nirmatrelvir und Ritonavir sind CYP3A-Substrate.

Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, kann die Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir und Ritonavir verringern und die therapeutische Wirkung von Paxlovid reduzieren.

Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Arzneimitteln, die CYP3A4 inhibieren, kann die Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir und Ritonavir erhöhen.

Wirkungen von Paxlovid auf andere Arzneimittel

Arzneimittel, die CYP3A4-Substrate sind

Paxlovid (Nirmatrelvir/ Ritonavir) ist ein starker CYP3A-Inhibitor und erhöht die Plasmakonzentrationen primär über CYP3A metabolisierter Arzneimittel. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/ Ritonavir mit Arzneimitteln mit stark CYP3A-abhängiger Clearance, bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/ oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergehen, kontraindiziert (siehe Tabelle 1). Die gleichzeitige Anwendung von anderen CYP3A4-Substraten, die zu potenziell signifikanten Wechselwirkungen führen können (siehe Tabelle 1), sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt.

Arzneimittel, die CYP2D6-Substrate sind

Gemäß *In-vitro*-Studien hat Ritonavir eine hohe Affinität zu verschiedenen Cytochrom-P450 (CYP)-Isoformen und kann die Oxidation in der folgenden Reihenfolge inhibieren: CYP3A4 > CYP2D6. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid mit Arzneimitteln, die CYP2D6-Substrate sind, kann die CYP2D6-Substratkonzentration erhöhen.

Arzneimittel, die P-Glykoprotein-Substrate sind

Paxlovid weist ebenfalls eine hohe Affinität zum P-Glykoprotein (P-gp) auf und hemmt diesen Transporter, daher ist bei gleichzeitiger Gabe Vorsicht geboten. Es sollte eine engmaschige Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels erfolgen, und die Dosis kann entsprechend reduziert oder die gleichzeitige Anwendung vermieden werden.

Paxlovid kann die Glucuronidierung und Oxidation durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 induzieren und dadurch die Biotransformation einiger Arzneimittel, die über diese Stoffwechselwege metabolisiert werden, erhöhen. Dies kann zu einer verringerten systemischen Verfügbarkeit dieser Arzneimittel führen, was deren therapeutische Wirkung erniedrigen oder verkürzen kann.

Gemäß *In-vitro*-Studien besteht das Potenzial, dass Nirmatrelvir MDR1, MATE1, OCT1 und OATP1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen hemmt.

Die mit Paxlovid durchgeführten Studien zu den Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln zeigen, dass die Wechselwirkungen primär auf Ritonavir zurückzuführen sind. Daher gelten die Arzneimittelwechselwirkungen von Ritonavir auch für Paxlovid.

Die in Tabelle 1 aufgeführten Arzneimittel stellen eine Orientierungshilfe dar. Es handelt sich nicht um eine vollständige Liste aller Arzneimittel, die kontraindiziert oder bei denen Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/ Ritonavir möglich sind.

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
α_1 -Adrenorezeptor-Antagonist	↑ Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin können zu schwerer Hypotonie führen. Daher ist Alfuzosin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Amphetamin-Derivate	↑ Amphetamin	Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen ist zu erwarten, dass sich die Konzentrationen von Amphetamin und seinen Derivaten erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Paxlovid wird eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen.
Analgetika	↑ Buprenorphin (57 %, 77 %)	Der Anstieg der Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und seinen aktiven Metaboliten führte bei Opioid-toleranten Patienten nicht zu klinisch signifikanten pharmakodynamischen Veränderungen. Deshalb ist eine Dosisanpassung von Buprenorphin bei gleichzeitiger Anwendung möglicherweise nicht notwendig.
	↑ Fentanyl	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, inhibiert CYP3A4, und infolgedessen ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentration von Fentanyl erhöht. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen (einschließlich Atemdepression) bei gleichzeitiger Anwendung von Fentanyl mit Ritonavir wird empfohlen.

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
	↓Methadon (36 %, 38 %) ↓Morphin ↑Pethidin ↓Piroxicam	Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, kann aufgrund der Induktion der Glucuronidierung eine Dosiserhöhung von Methadon notwendig werden. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten auf die Methadon-Therapie muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden. Aufgrund der Induktion der Glucuronidierung kann bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, der Morphinspiegel erniedrigt werden. Die gleichzeitige Anwendung könnte zu verstärkten oder verlängerten Opioideffekten führen. Ist die gleichzeitige Anwendung erforderlich, muss eine Dosisreduktion von Pethidin in Betracht gezogen werden. Patienten sind auf Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Verringerte Piroxicam-Exposition aufgrund der CYP2C9-Induktion durch Paxlovid.
Antianginöse Arzneimittel	↑Ranolazin	Es ist zu erwarten, dass sich die Serumkonzentration von Ranolazin aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung mit Ranolazin ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antiarrhythmika	↑Amiodaron, ↑Dronedaron, ↑Flecainid, ↑Propafenon, ↑Chinidin ↑Digoxin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Dronedaron, Flecainid, Propafenon und Chinidin erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Diese Wechselwirkung könnte auf eine Veränderung des P-gp-vermittelten Digoxin-Effluxes durch Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, beruhen. Es ist zu erwarten, dass sich die Konzentration von Digoxin erhöht. Wenn möglich, sollten die Digoxin-Spiegel und

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
		die Sicherheit und Wirksamkeit der Digoxin-Anwendung überwacht werden.
Antiasthmatika	↓Theophyllin (43 %, 32 %)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir kann durch eine CYP1A2-Induktion eine erhöhte Dosis von Theophyllin erforderlich sein.
Arzneimittel gegen Krebserkrankungen	↑Abemaciclib	Die Serumkonzentration ist möglicherweise aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib und Paxlovid sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung als unvermeidbar angesehen wird, müssen die Empfehlungen zur Dosisanpassung in der Fachinformation zu Abemaciclib berücksichtigt werden. Patienten sind auf Abemaciclib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.
	↑Afatinib	Die Serumkonzentration erhöht sich möglicherweise aufgrund der akuten Inhibition des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP) und des P-gp durch Ritonavir. Das Ausmaß der Erhöhung von AUC und C _{max} ist abhängig vom Zeitpunkt der Anwendung von Ritonavir. Vorsicht ist bei der Anwendung von Afatinib mit Paxlovid geboten (siehe Fachinformation zu Afatinib). Patienten sind auf Afatinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.
	↑Apalutamid	Apalutamid ist ein mäßiger bis starker CYP3A4-Induktor. Dies kann zu einer verringerten Nirmatrelvir/ Ritonavir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen. Darüber hinaus kann die Serumkonzentration von Apalutamid ansteigen, wenn Apalutamid gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, was zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einschließlich Krampfanfällen führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Apalutamid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↑Ceritinib	Die Serumkonzentration von Ceritinib erhöht sich möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
		Ritonavir. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Ceritinib mit Paxlovid. Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe Fachinformation zu Ceritinib. Patienten sind auf Ceritinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.
	↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastin, ↑Vincristin	Die Serumkonzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir ansteigen und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen erhöhen.
	↑Encorafenib	Wenn Encorafenib gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, ist die Serumkonzentration möglicherweise erhöht, wodurch das Toxizitätsrisiko, einschließlich des Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen, wie der Verlängerung des QT-Intervalls, erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib und Ritonavir sollte vermieden werden. Überwiegt der Nutzen das Risiko und Ritonavir muss angewendet werden, müssen die Patienten sorgfältig überwacht werden.
	↑Fostamatinib	Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib mit Ritonavir kann die Exposition des Fostamatinib-Metaboliten R406 erhöhen, was zu dosisabhängigen Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, Neutropenie, Hypertonie oder Diarrhö führen kann. Bei Auftreten solcher Nebenwirkungen sind die Empfehlungen zur Dosisreduktion in der Fachinformation zu Fostamatinib zu beachten.
	↑Ibrutinib	Aufgrund der CYP3A4- Inhibition durch Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Ibrutinib und infolgedessen zu einem erhöhten Risiko von Toxizitäten, einschließlich des Risikos eines Tumorlysesyndroms, kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibrutinib und Ritonavir ist zu vermeiden. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und Ritonavir angewendet werden muss, ist die Ibrutinib-Dosis auf 140 mg zu senken und der Patient engmaschig auf Toxizitäten zu überwachen.

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Neratinib ↑Venetoclax	Die Serumkonzentration ist möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Neratinib ist kontraindiziert, da das Risiko für schwerwiegende und/ oder lebensbedrohliche Reaktionen einschließlich Hepatotoxizität erhöht ist (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration und infolgedessen zu einem erhöhten Risiko für ein Tumorlysesyndrom bei der Therapieeinleitung und während der Dosisescalation kommen. Daher ist Venetoclax kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosisescalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-Dosis um mindestens 75 % verringert werden, wenn gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren angewendet werden (siehe Dosierungsanleitung der Fachinformation zu Venetoclax).
Antikoagulanzen	↑Dabigatran (94 %, 133 %)* ↑Rivaroxaban (153 %, 53 %) Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9 %, 9 %),	Bei gleichzeitiger Anwendung von Paxlovid wird eine Erhöhung der Dabigatran-Konzentrationen erwartet, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Daher ist die Dabigatran-Dosis zu reduzieren oder die gleichzeitige Anwendung zu vermeiden. Für weitere Informationen sollte die Dabigatran Fachinformation zu Rate gezogen werden. Die Inhibition von CYP3A und P-gp führt zu erhöhten Plasmaspiegeln und pharmakodynamischen Effekten von Rivaroxaban, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen können. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Paxlovid bei Patienten, die Rivaroxaban erhalten, nicht empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir führt die Induktion von CYP1A2 und CYP2C9 zu einer Erniedrigung des R-

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
	↓↔R-Warfarin (33 %)	Warfarin-Spiegels, während nur geringfügige Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin beobachtet wurden. Erniedrigte R-Warfarin-Spiegel können zu einer verminderten Antikoagulation führen. Deshalb wird die Überwachung der Antikoagulationsparameter bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin mit Ritonavir empfohlen.
Antikonvulsiva	Carbamazepin*, Phenobarbital, Phenytoin ↓Divalproex, Lamotrigin, Phenytoin	Carbamazepin erniedrigt die AUC bzw. C _{max} von Nirmatrelvir um 55 % bzw. 43 %. Phenobarbital und Phenytoin sind starke CYP3A4-Induktoren. Dies kann zu einer verringerten Nirmatrelvir- und Ritonavir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen. Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, induziert die Oxidation durch CYP2C9 und die Glucuronidierung. Als Folge wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentrationen dieser Antikonvulsiva erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumkonzentration oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir wird empfohlen. Phenytoin kann die Serumkonzentration von Ritonavir erniedrigen.
Antikortikosteroide	↑Ketoconazol (3,4-fach, 55 %)	Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Ketoconazol. Aufgrund eines erhöhten Auftretens von gastrointestinalen und hepatischen Nebenwirkungen muss eine Dosisreduktion von Ketoconazol bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in Betracht gezogen werden.
Antidepressiva	↑Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin	Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentrationen von Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
		der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Arzneimittel gegen Gicht	↑Colchicin	Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir wird ein Anstieg der Colchicin-Konzentration erwartet. Lebensbedrohliche und tödliche Wechselwirkungen wurden von Patienten berichtet, die mit Colchicin und Ritonavir (CYP3A4- und P-gp-Inhibition) behandelt wurden. Die gleichzeitige Anwendung von Colchicin mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antivirale Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen	↑Glecaprevir/ Pibrentasvir	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der P-gp-, BCRP- und OATP1B-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Glecaprevir/ Pibrentasvir und Paxlovid wird wegen des erhöhten Risikos eines Anstiegs der Alanin-Aminotransferase (ALT) durch eine erhöhte Glecaprevir-Exposition nicht empfohlen.
Antihistaminika	↑Fexofenadin ↑Loratadin ↑Terfenadin	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, kann den P-gp-vermittelten Fexofenadin-Efflux verändern und die Fexofenadin-Konzentration steigern. Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Loratadin erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Loratadin mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Terfenadin. Dadurch erhöht sich das Risiko schwerer Herzrhythmusstörungen durch diesen Wirkstoff. Die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HIV-Arzneimittel	↑Efavirenz (21 %)	Eine höhere Nebenwirkungsrate (z. B. Schwindelgefühl, Übelkeit, Parästhesien)

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Maraviroc (161 %, 28 %) ↓Raltegravir (16 %, 1 %) ↓Zidovudin (25 %, nicht ermittelt)	und abnormale Laborwerte (erhöhte Leberenzyme) wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz mit Ritonavir beobachtet. Ritonavir erhöht die Serumkonzentration von Maraviroc infolge der CYP3A-Inhibition. Maraviroc kann zusammen mit Ritonavir angewendet werden, um die Maraviroc-Exposition zu erhöhen. Für weitere Informationen sollte die Maraviroc Fachinformation zu Rate gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Raltegravir resultiert in einer geringfügigen Abnahme der Raltegravir-Plasmakonzentrationen. Ritonavir induziert möglicherweise die Glucuronidierung von Zidovudin. Dies äußert sich in einer leichten Erniedrigung der Zidovudin-Plasmakonzentrationen. Eine Dosisanpassung sollte nicht notwendig sein.
Antiinfektiva	↓Atovaquon ↑Bedaquilin ↑Clarithromycin (77 %, 31 %),	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, induziert die Glucuronidierung. Als Folge wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentration von Atovaquon erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumkonzentration oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Anwendung von Atovaquon mit Ritonavir wird empfohlen. Wechselwirkungsstudien, in denen nur Ritonavir angewendet wurde, sind nicht verfügbar. Aufgrund des Risikos von unerwünschten Ereignissen, die mit Bedaquilin in Zusammenhang stehen, sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden. Falls der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin mit Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Überwachung des Elektrokardiogramms und der Transaminasen wird empfohlen (siehe Fachinformation zu Bedaquilin).

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	↓14-OH-Clarithromycin-Metabolit (100 %, 99 %)	Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion erforderlich sein. Clarithromycin-Dosierungen, die mehr als 1 g pro Tag betragen, dürfen nicht zusammen mit Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, verabreicht werden. Bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung sollte eine Reduktion der Clarithromycin-Dosis in Betracht gezogen werden: Reduktion der Clarithromycin-Dosis um 50 % bei Patienten mit einer Kreatininclearance von 30 bis 60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2 zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung).
	Delamanid	Wechselwirkungsstudien, in denen nur Ritonavir angewendet wurde, sind nicht verfügbar. In einer Wechselwirkungsstudie bei gesunden Probanden mit 100 mg Delamanid zweimal täglich und 400/100 mg Lopinavir/ Ritonavir zweimal täglich für 14 Tage erhöhte sich die Exposition gegenüber dem Delamanid-Metaboliten DM-6705 um 30 %. Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung assoziiert mit DM-6705 und falls die gleichzeitige Einnahme von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-Überwachung während der gesamten Paxlovid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Fachinformation zu Delamanid).
	↑Erythromycin ↑Itraconazol*	Itraconazol erhöht die AUC bzw. C _{max} von Nirmatrelvir um 39 % bzw. 19 %. Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, hemmt CYP3A4, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Itraconazol und Erythromycin erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin oder Itraconazol mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.
	↑Fusidinsäure	

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Rifabutin (4-fach, 2,5-fach), ↑25-O-desacetyl Rifabutin-Metabolit (38-fach, 16-fach) Rifampicin Sulfamethoxazol/ Trimethoprim ↓Voriconazol (39 %, 24 %)	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir führt wahrscheinlich zu erhöhten Plasmakonzentrationen sowohl von Fusidinsäure als auch von Ritonavir und ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund des starken Anstiegs der AUC von Rifabutin kann die Reduktion der Rifabutin-Dosierung auf 150 mg dreimal pro Woche bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, indiziert sein. Rifampicin ist ein starker CYP3A4-Induktor. Dies kann zu einer verringerten Nirmatrelvir-/ Ritonavir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine Dosisanpassung von Sulfamethoxazol/ Trimethoprim während der gleichzeitigen Ritonavir-Behandlung sollte nicht notwendig sein. Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, sollte vermieden werden, es sei denn, die Nutzen-Risiko-Abwägung rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.
Antipsychotika	↑Clozapin, ↑Pimozid ↑Haloperidol, ↑Risperidon, ↑Thioridazin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Clozapin oder Pimozid erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Ritonavir hemmt wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentration von Haloperidol, Risperidon und Thioridazin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, wird empfohlen.

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Lurasidon ↑Quetiapin	Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentration von Lurasidon aufgrund der CYP3A- Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung mit Lurasidon ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentration von Quetiapin aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).
Arzneimittel zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie	↑Silodosin	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund des Potenzials für orthostatische Hypotonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
β ₂ -Agonist (lang wirksam)	↑Salmeterol	Ritonavir inhibiert CYP3A4, und infolgedessen wird eine deutliche Erhöhung der Plasmakonzentration von Salmeterol erwartet. Deshalb wird eine <u>gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen</u> .
Calciumkanalblocker	↑Amlodipin, ↑Diltiazem, ↑Nifedipin ↑Lercanidipin	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A4, und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Calciumkanalblockern erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Amlodipin, Diltiazem oder Nifedipin mit Ritonavir wird empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Lercanidipin und Paxlovid sollte vermieden werden.
Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen	↑Eplerenon ↑Ivabradin	Die gleichzeitige Anwendung mit Eplerenon ist aufgrund des Potenzials für Hyperkaliämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung mit Ivabradin ist aufgrund des Potenzials für Bradykardie oder Erregungsleitungsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	↑Bosentan ↑Riociguat	Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Ritonavir kann möglicherweise die maximale Steady-State-Konzentration (C_{max}) und AUC von Bosentan erhöhen. Die Serumkonzentration erhöht sich möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat zusammen mit Paxlovid wird nicht empfohlen (siehe Fachinformation zu Riociguat).
Ergotaminderivate	↑Dihydroergotamin, ↑Ergometrin, ↑Ergotamin, ↑Methylethergometrin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Ergotaminderivaten erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel	↑Cisaprid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Cisaprid. Dadurch erhöht sich das Risiko schwerwiegender Herzrhythmusstörungen durch diesen Wirkstoff, weshalb die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3).
Pflanzliche Zubereitungen	Johanniskraut	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten. Die gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid ist aufgrund des Risikos verringerter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Wirkungen von Nirmatrelvir und Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	↑Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Bei HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Lovastatin und Simvastatin, deren Metabolisierung in hohem Ausmaß von CYP3A abhängt, wird bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, eine deutlich erhöhte Plasmakonzentration erwartet. Da eine erhöhte Konzentration von Lovastatin und Simvastatin Patienten für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, prädisponieren kann, ist die Kombination dieser Arzneimittel mit Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Metabolisierung von Atorvastatin ist in geringerem Ausmaß von CYP3A abhängig. Es wurde über eine Erhöhung

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
		der Rosuvastatin-Exposition bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir berichtet, obwohl die Elimination von Rosuvastatin unabhängig von CYP3A ist. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht geklärt, könnte jedoch auf eine Inhibition von Transportern zurückzuführen sein. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, sollte die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin gegeben werden. Die Metabolisierung von Pravastatin und Fluvastatin hängt nicht von CYP3A ab und Wechselwirkungen mit Ritonavir werden nicht erwartet. Ist eine Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren angezeigt, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.
Hormonelle Kontrazeptiva	↓Ethinylestradiol (40 %, 32 %)	Aufgrund der Erniedrigung der Ethinylestradiol-Konzentration müssen bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, Barriere- oder andere nicht-hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden. Ritonavir kann das Blutungsverhalten ändern und reduziert die Wirksamkeit östrogenhaltiger Kontrazeptiva.
Immunsuppressiva	↑Voclosporin	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund des Potenzials für akute und/oder chronische Nephrotoxizität kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Immunsuppressiva	↑Ciclosporin, ↑Everolimus, ↑Sirolimus, ↑Tacrolimus	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, hemmt CYP3A4, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus erwartet. Die gleichzeitige Anwendung sollte nur bei engmaschiger und regelmäßiger Überwachung der Serumkonzentrationen des Immunsuppressivums in Betracht gezogen werden, um die Dosis des Immunsuppressivums zu reduzieren und so eine Überdosierung und eine anschließende Zunahme schwerwiegender

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
		Nebenwirkungen des Immunsuppressivums zu vermeiden. Es ist wichtig, dass die engmaschige und regelmäßige Überwachung nicht nur während der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid erfolgt, sondern auch nach der Behandlung mit Paxlovid fortgesetzt wird. Wie allgemein für das Management von Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln empfohlen, ist die Konsultation einer multidisziplinären Gruppe erforderlich, um die Komplexität dieser gleichzeitigen Anwendung zu bewältigen.
Arzneimittel gegen Migräne	↑Eletriptan	Die gleichzeitige Anwendung von Eletriptan innerhalb von mindestens 72 Stunden nach der Anwendung von Paxlovid ist aufgrund des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Lipidsenker	↑Lomitapid	CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Exposition von Lomitapid, wobei starke Inhibitoren die Exposition um das etwa 27-fache erhöhen. Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Lomitapid erwartet. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Fachinformation zu Lomitapid) (siehe Abschnitt 4.3).
Phosphodiesterase (PDE-5)-Inhibitoren	↑Avanafil (13-fach, 2,4-fach) ↑Sildenafil (11-fach, 4-fach) ↑Tadalafil (124 %, ↔) ↑Vardenafil (49-fach, 13-fach)	Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil, Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil mit Paxlovid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Sedativa/ Hypnotika	↑Alprazolam (2,5-fach, ↔) ↑Buspiron	Der Metabolismus von Alprazolam wird nach Anwendung von Ritonavir inhibiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten. Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Clorazepat, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam, ↑Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam ↑Triazolam (> 20-fach, 87 %)	infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Paxlovid zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Paxlovid und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Paxlovid gleichzeitig mit parenteralem Midazolam angewendet wird, sollte dies auf der Intensivstation (ITS) oder in einer ähnlichen Einrichtung vorgenommen werden, um eine enge klinische Überwachung und, im Falle einer Atemdepression und/ oder einer verlängerten Sedierung, geeignete medizinische Maßnahmen zu gewährleisten. Für Midazolam muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden, insbesondere dann, wenn mehr als eine Dosis Midazolam angewendet wird. Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
		von Triazolam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Schlafmittel	↑Zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem und Ritonavir können unter engmaschiger Überwachung auf übermäßige sedative Effekte gleichzeitig angewendet werden.
Mittel zur Raucherentwöhnung	↓Bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion wird hauptsächlich über CYP2B6 metabolisiert. Es wird erwartet, dass es bei gleichzeitiger Anwendung von Bupropion mit wiederholten Ritonavir-Dosen zu erniedrigten Bupropion-Plasmakonzentrationen kommt. Es wird davon ausgegangen, dass diese Effekte die Induktion der Bupropion-Metabolisierung widerspiegeln. Die empfohlene Bupropion-Dosis sollte jedoch nicht überschritten werden, da sich gezeigt hat, dass Ritonavir CYP2B6 <i>in vitro</i> inhibiert. Im Gegensatz zur Langzeit-Anwendung von Ritonavir gab es bei einer kurzzeitigen Anwendung von niedrigen Ritonavir-Dosen (zweimal täglich 200 mg für 2 Tage) keine signifikante Wechselwirkung mit Bupropion. Das lässt darauf schließen, dass der Abfall der Bupropion-Konzentration erst einige Tage nach Beginn der gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir einsetzt.
Steroide	Budesonid, Inhaliertes, injizierbares oder intranasales Fluticasonpropionat, Triamcinolon	Es wurden Fälle von systemischen Effekten der Kortikosteroide, einschließlich Cushing-Syndrom und Suppression der Nebennierenfunktion (die Cortisol-Plasmakonzentrationen sanken um 86 %), bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Ritonavir und inhalatives oder intranasales Fluticasonpropionat erhalten haben. Ähnliche Wirkungen können auch bei anderen Kortikosteroiden, die über CYP3A verstoffwechselt werden (z. B. Budesonid und Triamcinolon), auftreten. Infolgedessen wird die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, mit diesen Glukokortikoiden nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer Effekte der Kortikosteroide überwiegt. Eine Reduktion der Glukokortikoid-Dosis unter engmaschiger Überwachung der

Tabelle 1: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C_{max}-Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Dexamethason ↑Prednisolon (28 %, 9 %)	lokalen und systemischen Wirkungen oder ein Wechsel auf ein Glukokortikoid, das kein Substrat von CYP3A4 ist (z. B. Beclometason), sollten in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus kann beim Absetzen der Glukokorticoide die schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum erforderlich sein. Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, hemmt CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Dexamethason erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Dexamethason mit Ritonavir wird empfohlen. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Prednisolon mit Ritonavir wird empfohlen. Die AUC des Metaboliten Prednisolon stieg um 37 % bzw. 28 % nach 4 bzw. 14 Tagen Ritonavir-Behandlung an.
Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie	Levothyroxin	Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle einer möglichen Wechselwirkung zwischen Ritonavir-haltigen Produkten und Levothyroxin berichtet. Bei Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, sollte mindestens ein Monat nach Beginn und/oder Ende der Therapie mit Ritonavir eine Überwachung der TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon)-Werte erfolgen.
Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten	↑Tolvaptan	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund des Potenzials für Dehydratation, Hypovolämie und Hyperkaliämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Abkürzungen: ATL = Alanin-Aminotransferase; AUC = Fläche unter der Kurve (*area under the curve*)

* Ergebnisse aus mit Paxlovid durchgeführten Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Paxlovid bei Schwangeren vor, die Aufschluss über das Risiko arzneimittelassoziierter unerwünschter Wirkungen auf die Entwicklung des Fötus/ Embryos geben. Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Paxlovid und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Abschluss der Behandlung mit Paxlovid vermeiden.

Die Anwendung von Ritonavir kann die Wirksamkeit kombinierter hormoneller Kontrazeptiva verringern. Patientinnen, die kombinierte hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollte geraten werden, während der Behandlung mit Paxlovid und bis zum ersten Menstruationszyklus nach Beendigung der Behandlung mit Paxlovid eine andere wirksame Methode zur Empfängnisverhütung oder eine zusätzliche Barriere-Methode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Paxlovid bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Daten zu Nirmatrelvir zeigten eine Entwicklungstoxizität bei Kaninchen (geringeres fötales Körpergewicht), jedoch nicht bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

Daten von einer großen Anzahl Frauen, die während der Schwangerschaft Ritonavir erhielten, weisen auf keine Erhöhung der Fehlbildungsraten im Vergleich zur beobachteten Rate aus populationsbasierten Fehlbildungsregistern hin.

Tierexperimentelle Daten zu Ritonavir zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Paxlovid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand erfordert eine Behandlung mit Paxlovid.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Paxlovid in der Stillzeit vor.

Es ist nicht bekannt, ob Nirmatrelvir beim Menschen oder bei Tieren in die Muttermilch übergeht. Auch über die Auswirkungen von Nirmatrelvir auf das gestillte Neugeborene/ den Säugling oder die Milchproduktion ist nichts bekannt. Es gibt nur begrenzte veröffentlichte Daten, die zeigen, dass Ritonavir in der Muttermilch vorhanden ist. Es gibt keine Informationen über die Auswirkungen von Ritonavir auf das gestillte Neugeborene/ den Säugling oder auf die Milchproduktion. Ein Risiko für das Neugeborene/ den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Paxlovid unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten aus Studien am Menschen zur Auswirkung von Paxlovid (Nirmatrelvir und Ritonavir) oder Ritonavir alleine auf die Fertilität vor. Sowohl Nirmatrelvir als auch Ritonavir, jeweils separat getestet, hatten keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird erwartet, dass Paxlovid keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Paxlovid (Nirmatrelvir/ Ritonavir 300 mg/100 mg) gemeldet wurden, waren Geschmacksstörungen (5,6 %), Diarrhö (3,1 %), Kopfschmerzen (1,4 %) und Erbrechen (1,1 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil des Arzneimittels basiert auf Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und Spontanberichten gemeldet wurden.

Die Nebenwirkungen in Tabelle 2 sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Nebenwirkungen von Paxlovid

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit einschließlich Pruritus und Ausschlag
	Selten	Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit
	Gelegentlich	Abdominalschmerz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Unwohlsein

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Feldfunktion geändert

4.9 Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung von Paxlovid sollte allgemeine unterstützende Maßnahmen umfassen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Paxlovid.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Proteasehemmer, ATC-Code: J05AE30

Wirkmechanismus

Nirmatrelvir ist ein peptidomimetischer Inhibitor der SARS-CoV-2-Hauptprotease (*main protease*, Mpro), die auch als 3C-ähnliche Protease (3CLpro) oder nsp5-Protease bezeichnet wird. Die Inhibition der SARS-CoV-2-Mpro macht das Protein unfähig, Polyproteinvorläufer zu verarbeiten, und verhindert so die Virusreplikation.

Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Nirmatrelvir und sorgt so für eine höhere Plasmakonzentration von Nirmatrelvir.

Antivirale Aktivität

Nirmatrelvir zeigte eine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2-Infektionen von differenzierten normalen humanen Bronchialepithel (dNHBE)-Zellen, einer primären menschlichen Lungen-Alveolarepithelzelllinie (EC₅₀-Wert von 61,8 nM und EC₉₀-Wert von 181 nM) nach 3-tägiger Arzneimittelexposition. In Zellkulturen zeigte Nirmatrelvir eine antivirale Aktivität (mit EC₅₀-Werten im unteren nanomolaren Bereich des ≤ 3-fachen im Vergleich zu USA-WA1/2020) gegen SARS-CoV-2-Isolate der Varianten Alpha (B.1.1.7), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2), Lambda (C.37), Mu (B.1.621) und Omikron (B.1.1.529/BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 und BA.5). Unter den getesteten Varianten wies die Beta-Variante (B.1.351) mit einer etwa 3,7-fachen Reduzierung der Empfindlichkeit gegenüber dem Isolat USA-WA1/2020 die geringste Empfindlichkeit auf.

Antivirale Resistenz in Zellkulturen und biochemischen Assays

Mittels verschiedener Methoden, einschließlich SARS-CoV-2-Resistenzselektion, Tests mit rekombinanten SARS-CoV-2-Viren mit Mpro-Substitutionen sowie biochemischen Assays mit rekombinantem SARS-CoV-2-Mpro mit Aminosäuresubstitutionen, wurden Rückstände von SARS-CoV-2-Mpro identifiziert, die möglicherweise mit einer Resistenz gegen Nirmatrelvir in Zusammenhang stehen. In Tabelle 3 sind die Mpro-Substitutionen und Kombinationen von Mpro-Substitutionen dargestellt, die in Zellkulturen durch Nirmatrelvir selektierten SARS-CoV-2 beobachtet wurden. Die einzelnen Mpro-Substitutionen sind unabhängig davon aufgeführt, ob sie allein oder in Kombination mit anderen Mpro-Substitutionen auftraten. Zu beachten ist, dass S301P- und T304I-Substitutionen von Mpro die P6- und P3-Positionen der nsp5-/nsp6-Spaltungsstelle am C-Terminus von Mpro überlappen. Substitutionen an anderen Mpro-Spaltungsstellen wurden nicht mit einer Nirmatrelvir-Resistenz in Zellkulturen assoziiert. Die klinische Signifikanz dieser Substitutionen ist nicht bekannt.

Tabelle 3: Durch Nirmatrelvir selektierte SARS-CoV-2-Mpro-Aminosäuresubstitutionen in Zellkultur (mit einem > 5-fachen Anstieg des EC₅₀-Werts)

T21I (1,1 - 4,6), E166V (25 - 267), P252L (5,9), T304I (2,1 - 5,5), T21I+S144A (9,4), T21I+E166V (83), T21I+T304I (3,0 - 7,9), L50F+E166V (34 - 163), L50F+T304I (5,9), F140L+A173V (10,1), A173V+T304I (20,2), T21+L50F+A193P+S301P (28,8), T21I+S144A+T304I (27,8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I (28,5), T21I+A173V+T304I (15), L50F+F140L+L167F+T304I (54,7)

Die meisten beobachteten einfachen Mpro-Mutationen und einige Doppelmutationen, welche die Empfindlichkeit von SARS-CoV-2 gegenüber Nirmatrelvir verringerten, führten zu einer Verschiebung des EC₅₀-Werts um das < 5-Fache im Vergleich zum SARS-CoV-2-Wildtyp. Im Allgemeinen führten Dreifach- und einige Doppelmutationen im Vergleich zum Wildtyp zu einem > 5-fachen Anstieg des EC₅₀-Werts. Die klinische Signifikanz dieser Mutationen muss noch weiter untersucht werden.

Gelöscht: Derzeit liegen keine Informationen über antivirale Resistenzen von SARS-CoV-2 gegen Nirmatrelvir vor. Studien zur Bewertung der Selektion von Resistenzen von SARS-CoV-2 gegen Nirmatrelvir in Zellkulturen und klinische Studien sind noch nicht abgeschlossen. Es wurde lediglich eine *in-vitro*-Studie zur Resistenzselektion an der Mpro des murinen Hepatitisvirus (MHV) durchgeführt, in der sich eine 4,4- bis 5-fache Abnahme der Empfindlichkeit von Nirmatrelvir gegenüber Viren mit 5 Mutationen (Pro55Leu, Ser144Ala, Thr129Met, Thr50Lys, Pro15Ala) in der MHV-Mpro nach 10 Zellkulturpassagen zeigte. Die Relevanz dieses Ergebnisses für SARS-CoV-2 ist nicht bekannt.¶

Wiederanstieg der Viruslast und behandlungsbedingte Mutationen

In einer Untergruppe von mit Paxlovid und Placebo behandelten Teilnehmern der Studie EPIC-HR wurde an Tag 10 und/oder Tag 14 ein Wiederanstieg viraler RNA im Nasensekret nach der Behandlung unabhängig von COVID-19-Symptomen beobachtet. Ein Wiederanstieg der Viruslast trat in der Studie EPIC-HR sowohl bei mit Paxlovid behandelten Teilnehmern als auch bei unbehandelten (Placebo-) Teilnehmern auf, jedoch war die Inzidenz im Paxlovid-Arm höher (6,96 % gegenüber 4,08 %). Bislang werden der Wiederanstieg der Viruslast und das Wiederauftreten von COVID-19-Symptomen nicht mit einer schwereren Erkrankung oder dem Auftreten einer Resistenz in Verbindung gebracht.

Klinische Wirksamkeit

Angaben zur Wirksamkeit von Paxlovid basieren auf der Zwischenanalyse sowie der unterstützenden endgültigen Analyse der Studie EPIC-HR, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2/3-Studie an nicht-hospitalisierten, symptomatischen, erwachsenen Teilnehmern mit laborbestätigter Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion. Geeignete Teilnehmer waren 18 Jahre und älter und wiesen mindestens einen der folgenden Risikofaktoren für einen schweren Verlauf auf: Diabetes, Übergewicht (BMI > 25), chronische Lungenerkrankung (einschließlich Asthma), chronische Nierenerkrankung, aktuelles Rauchen, immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie, Herzerkrankung, Hypertonie, Sichelzellanämie, neurologische Entwicklungsstörungen, aktive Krebserkrankung, medizinisch bedingte technologische Abhängigkeit oder Alter ab 60 Jahre, unabhängig von den Begleiterkrankungen. Teilnehmer mit einem COVID-19-Symptombeginn von ≤ 5 Tagen wurden in die Studie aufgenommen. Personen mit einer bekannten früheren COVID-19-Infektion oder -Impfung wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg) oder Placebo oral alle 12 Stunden über 5 Tage. Primärer Wirksamkeitseckpunkt war der Anteil der Teilnehmer mit COVID-19-bedingten Hospitalisierungen oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28. Die Analyse wurde anhand des modifizierten Intent-to-Treat (mITT)-Analysesatzes (alle behandelten Teilnehmer mit Symptombeginn ≤ 3 Tage, die zu Studienbeginn weder eine Behandlung mit einem therapeutischen mAk gegen COVID-19 erhielten noch eine solche erhalten sollten), des mITT1-Analysesatzes (alle behandelten Teilnehmer mit Symptombeginn ≤ 5 Tage, die zu Studienbeginn weder eine Behandlung mit einem therapeutischen mAk gegen COVID-19 erhielten noch eine solche erhalten sollten) und des mITT2-Analysesatzes (alle behandelten Teilnehmer mit Symptombeginn ≤ 5 Tage) durchgeführt.

Insgesamt 2 246 Teilnehmer wurden randomisiert und erhielten entweder Paxlovid oder Placebo. Bei Studienbeginn betrug das mittlere Alter der Teilnehmer 46 Jahre, wobei 13 % der Teilnehmer 65 Jahre oder älter waren (3 % waren 75 Jahre oder älter). 51 % der Teilnehmer waren männlich. 72 % waren Weiße, 5 % Schwarze oder Afroamerikaner, 14 % Asiaten und 45 % Hispano- oder Lateinamerikaner. 66 % der Teilnehmer hatten einen Symptombeginn von ≤ 3 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung. 81 % hatten einen BMI > 25 kg/m² (37 % einen BMI > 30 kg/m²), 12 % hatten Diabetes mellitus und weniger als 1 % der Studienpopulation hatte eine Immunschwäche. 47 % der Teilnehmer waren bei Studienbeginn serologisch negativ und 51 % waren serologisch positiv. Die mittlere Viruslast bei Studienbeginn betrug 4,63 log₁₀ Kopien/ml (SD 2,87). 26 % der Teilnehmer hatten eine Viruslast bei Studienbeginn von > 10⁷ (Kopien/ml). 6,2 % der Teilnehmer erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung entweder bereits eine Behandlung gegen COVID-19 mit einem therapeutischen mAk oder es war eine solche Behandlung geplant, weshalb sie aus der mITT- und mITT1-Analyse ausgeschlossen wurden. Die primäre SARS-CoV-2-Variante in beiden Behandlungsarmen war Delta (98 %), hauptsächlich der Subtyp Klade 21J (basierend auf der Zwischenanalyse).

Die demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale bei Studienbeginn waren zwischen der Paxlovid- und der Placebo-Gruppe ausgeglichen.

Die Bestimmung der primären Wirksamkeit erfolgte anhand einer geplanten Zwischenanalyse von 774 Teilnehmern in der mITT-Population. Die geschätzte Risikoreduktion betrug -6,3 % mit einem

unangepassten 95%-KI von (-9,0 % bis -3,6 %) und einem 95%-KI von (-10,61 % bis -2,02 %) bei Anpassung für Multiplizität. Der 2-seitige p-Wert war < 0,0001 mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,002.

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse zum primären Endpunkt in der Population für die mITT1-Analyse für den vollständigen Datensatz bei Abschluss der Studie dargestellt.

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse bei nicht-hospitalisierten Erwachsenen mit COVID-19, die innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn behandelt wurden und bei Studienbeginn keine Behandlung mit mAk gegen COVID-19 erhielten (mITT1-Analysesatz)

	Paxlovid (n = 1 039)	Placebo (n = 1 046)
COVID-19-bedingte Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28		
n (%)	9 (0,9 %)	66 (6,3 %)
Verringerung im Vergleich zu Placebo ^a (95%-KI), %	-5,52 (-7,12; -3,92)	
p-Wert	< 0,0001	
Mortalität jeglicher Ursache bis Tag 28, %	0	12 (1,1 %)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; COVID-19 = Coronavirus-Krankheit 2019; mAk = monoklonaler Antikörper; mITT1 = modifizierter Intent-to-treat-Analysesatz 1 (alle Teilnehmer mit Randomisierung auf die Studienintervention, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhielten, die bis Tag 28 mindestens 1 Besuch nach Studienbeginn hatten, bei denen zu Studienbeginn weder eine Behandlung mit einem therapeutischen mAk gegen COVID-19 erfolgte, noch eine solche Therapie geplant war und deren Behandlung innerhalb von höchstens 5 Tagen nach dem ersten Auftreten von COVID-19-Symptomen eingeleitet wurde).

a. Der geschätzte kumulative Anteil an hospitalisierten oder verstorbenen Teilnehmern bis Tag 28 wurde für jede Behandlungsgruppe mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet, wobei Teilnehmer ohne Hospitalisierungs- bzw. Mortalitätsstatus bis Tag 28 zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zensiert wurden.

Die geschätzte Risikoreduktion betrug -5,8 % mit einem 95%-KI von (-7,8 % bis -3,8 %) bei Teilnehmern, die innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn behandelt wurden, und -4,9 % mit einem 95%-KI von (-7,7 % bis -2,2 %) in der mITT1-Untergruppe der Teilnehmer, die > 3 Tagen nach Symptombeginn behandelt wurden.

In den Populationen für die finale mITT- und mITT2-Analyse wurden übereinstimmende Ergebnisse festgestellt. Insgesamt 1 379 Teilnehmer wurden in die mITT-Analysenpopulation eingeschlossen. Die Ereignisrate in der Paxlovid-Gruppe betrug 5/697 (0,72 %) und in der Placebo-Gruppe 44/682 (6,45 %).

Gelöscht: 3

Gelöscht: monoklonalen Antikörpern

Gelöscht: 8 (0,8 %)

Gelöscht: -5,62 (-7,21; -4,03)

Gelöscht: [

Gelöscht:],

Formatiert: Nicht vom nächsten Absatz trennen, Hängende Interpunktion zulassen, Abstand zwischen asiatischem und westlichem Text anpassen, Abstand zwischen asiatischem Text und Zahlen anpassen, Zeichenausrichtung: Automatisch

Gelöscht: 5,2

Gelöscht: 9

Gelöscht: 5

Table 5: COVID-19-Verlauf (Hospitalisierung oder Tod) bis Tag 28 bei symptomatischen Erwachsenen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines schweren Verlaufs; mITT1-Analysesatz

	Paxlovid 300 mg/100 mg	Placebo
Anzahl an Patienten	n = 1 039	n = 1 046
Serologie negativ	n = 487	n = 505
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod ^a (%)	8 (1,6 %)	58 (11,5 %)
Geschätzter Anteil in 28 Tagen [95%-KI], %	1,47 (0,70; 3,05)	11,71 (9,18; 14,89)
Geschätzte Verringerung im Vergleich zu Placebo [95%-KI]	-10,04 (-13,10; -6,98)	
Serologie positiv	n = 540	n = 528
Patienten mit Hospitalisierung oder Tod ^a (%)	1 (0,2 %)	8 (1,5 %)
Geschätzter Anteil in 28 Tagen [95%-KI], %	0,19 (0,03; 1,31)	1,52 (0,76; 3,02)
Geschätzte Verringerung im Vergleich zu Placebo [95%-KI]	-1,34 (-2,45; -0,23)	

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; COVID-19 = Coronavirus-Krankheit 2019; mITT1 = modifizierter Intent-to-treat-Analysesatz 1 (alle Teilnehmer mit Randomisierung auf die Studienintervention, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhielten, die zu Studienbeginn weder eine Behandlung mit einem therapeutischen monoklonalen Antikörper gegen COVID-19 erhalten hatten und bei denen keine solche Therapie geplant war und deren Behandlung innerhalb von höchstens 5 Tagen nach dem ersten Auftreten von COVID-19-Symptomen eingeleitet wurde).

Seropositivität war definiert als positives Ergebnis eines serologischen Immunoassays, der spezifisch für Wirtsantikörper gegen entweder S- oder N-Virusproteine ist.

Angabe der Differenz zwischen den Anteilen in den beiden Behandlungsgruppen und des 95%-Konfidenzintervalls basierend auf der Normalannäherung der Daten.

a. COVID-19-bedingte Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache.

Die Wirksamkeitsergebnisse von mITT1 waren in allen Untergruppen der Teilnehmer konsistent, einschließlich Alter (≥ 65 Jahre) und BMI (BMI > 25 und BMI > 30) sowie Diabetes.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Paxlovid eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung einer COVID-19 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir/ Ritonavir wurde bei gesunden Teilnehmern und bei Teilnehmern mit leichter bis mäßiger COVID-19 untersucht.

Ritonavir wird zur Verbesserung der Pharmakokinetik zusammen mit Nirmatrelvir angewendet und führt zu einer höheren systemischen Konzentration und einer längeren Halbwertszeit von Nirmatrelvir.

Bei wiederholter Anwendung von Nirmatrelvir/ Ritonavir 75 mg/100 mg, 250 mg/100 mg und 500 mg/100 mg zweimal täglich ist der Anstieg der systemischen Exposition im Steady State offenbar geringer als dosisproportional. Bei einer Mehrfachdosierung über einen Zeitraum von 10 Tagen wurde

Gelöscht: 4

Gelöscht: 7 (1,4 %)

Gelöscht:

Gelöscht: -10,25 (-13,28; -7,21)

Gelöscht:

p < 0,0001

Gelöscht: [

Gelöscht:]

Gelöscht: p-Wert

Gelöscht:

Gelöscht: ¶

p = 0,0180

Gelöscht: [

Gelöscht:]

Gelöscht: p-Wert

Gelöscht: . A

Gelöscht: der

der Steady State an Tag 2 erreicht, mit einer etwa 2-fachen Akkumulation. Die systemische Exposition an Tag 5 war bei allen Dosierungen ähnlich wie an Tag 10.

Resorption

Nach peroraler Anwendung einer Einzeldosis Nirmatrelvir/ Ritonavir 300 mg/100 mg lag das geometrische Mittel der C_{max} von Nirmatrelvir bei 2,21 µg/ml und die AUC_{inf} im Steady State bei 23,01 µg*h/ml. Die mediane Zeit bis zur C_{max} (T_{max}) betrug 3,00 Stunden. Das arithmetische Mittel der terminalen Eliminationshalbwertszeit betrug 6,1 Stunden.

Nach peroraler Anwendung einer Einzeldosis Nirmatrelvir/ Ritonavir 300 mg/100 mg lag das geometrische Mittel der C_{max} von Ritonavir bei 0,36 µg/ml und die AUC_{inf} bei 3,60 µg*h/ml. Die mediane Zeit bis zur C_{max} (T_{max}) betrug 3,98 Stunden. Das arithmetische Mittel der terminalen Eliminationshalbwertszeit betrug 6,1 Stunden.

Auswirkungen einer Mahlzeit auf die orale Resorption

Bei Anwendung von 300 mg Nirmatrelvir (2×150 mg)/100 mg Ritonavir-Tabletten zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erhöhte sich die Nirmatrelvir-Exposition im Vergleich zu einer Anwendung im nüchternen Zustand (Anstieg der mittleren C_{max} um etwa 61 % und der mittleren AUC_{last} um etwa 20 %).

Gelöscht: einer Suspensionsformulierung von

Gelöscht: in Kombination mit Ritonavir

Verteilung

Die humane Plasmaproteinbindung von Nirmatrelvir beträgt etwa 69 %.

Die humane Plasmaproteinbindung von Ritonavir beträgt etwa 98 bis 99 %.

Biotransformation

In-vitro-Studien zur Untersuchung von Nirmatrelvir ohne gleichzeitige Gabe von Ritonavir lassen darauf schließen, dass Nirmatrelvir hauptsächlich durch Cytochrom P450 (CYP) 3A4 metabolisiert wird. Die Anwendung von Nirmatrelvir zusammen mit Ritonavir hemmt jedoch den Nirmatrelvir-Metabolismus. Im Plasma wurde als einzige mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehende Substanz unverändertes Nirmatrelvir nachgewiesen. Geringere oxidative Metaboliten fanden sich in den Fäzes und im Urin.

In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen wiesen CYP3A als wichtigste Isoform für den Ritonavir-Metabolismus nach, wobei CYP2D6 auch zur Bildung des oxidativen Metaboliten M-2 beiträgt.

Elimination

Primärer Ausscheidungsweg von Nirmatrelvir bei Anwendung mit Ritonavir war die Ausscheidung des intakten Arzneimittels über die Nieren. Etwa 49,6 % der angewendeten Nirmatrelvir-Dosis von 300 mg wurden im Urin und etwa 35,3 % in den Fäzes wiedergefunden. Nirmatrelvir war die vorherrschende mit dem Wirkstoff in Zusammenhang stehende Substanz, mit geringen Mengen an Metaboliten, die durch Hydrolysereaktionen in den Ausscheidungen entstanden. Die einzige quantifizierbare mit dem Wirkstoff in Zusammenhang stehende Substanz im Plasma war unverändertes Nirmatrelvir.

Untersuchungen am Menschen mit radioaktiv markiertem Ritonavir zeigten, dass die Ausscheidung von Ritonavir in erster Linie über das hepatobiliäre System erfolgt. Ca. 86 % der radioaktiv markierten Substanz wurden im Stuhl wiedergefunden. Vermutlich handelt es sich bei einem Teil davon um nicht resorbiertes Ritonavir.

Besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir/ Ritonavir in Bezug auf Alter und Geschlecht wurde nicht untersucht.

Ethnische Herkunft und Zugehörigkeit

Die systemische Exposition bei japanischen Teilnehmern war numerisch geringer, unterschied sich aber nicht in klinisch bedeutsamer Weise von westlichen Teilnehmern.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ohne Nierenfunktionsstörung waren die C_{max} und die AUC von Nirmatrelvir bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung um 30 % bzw. 24 %, bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung um 38 % bzw. 87 % und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um 48 % bzw. 204 % höher.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir bei Teilnehmern mit mäßiger Leberfunktionsstörung unterschied sich nicht signifikant von derjenigen bei gesunden Kontrollpersonen ohne Leberfunktionsstörung. Das bereinigte geometrische Mittelverhältnis (90%-KI) der AUC_{inf} und C_{max} von Nirmatrelvir im Vergleich zwischen einer mäßigen Leberfunktionsstörung (Test) und einer normalen Leberfunktion (Referenz) betrug jeweils 98,78 % (70,65 %; 138,12 %) bzw. 101,96 % (74,20 %; 140,11 %).

Nirmatrelvir/ Ritonavir wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/ Ritonavir

Bei einer Untersuchung von Nirmatrelvir in menschlichen Lebermikrosomen als einziges Substrat leistete CYP3A4 den größten Beitrag zum oxidativen Metabolismus von Nirmatrelvir. Ritonavir ist ein CYP3A-Inhibitor und führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Nirmatrelvir und anderen primär über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln. Trotz der gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik könnten starke Inhibitoren und Induktoren die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir verändern.

Nirmatrelvir hemmt CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 oder CYP1A2 *in vitro* bei klinisch relevanten Konzentrationen nicht reversibel. *In-vitro*-Studienergebnisse zeigten, dass Nirmatrelvir ein Induktor von CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 und CYP2C9 sein kann. Die klinische Relevanz ist unbekannt. Basierend auf *In-vitro*-Daten hat Nirmatrelvir ein geringes Potenzial zur Inhibition von BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 und OCT2. Nirmatrelvir hat das Potenzial MDR1, MATE1, OCT1 und OATP1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen zu hemmen.

Der Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir/Ritonavir wurde mit Itraconazol (CYP3A-Inhibitor) und Carbamazepin (CYP3A-Induktor) untersucht. Das Test-/Referenzverhältnis des bereinigten geometrischen Mittelwerts für die AUC_{inf} und C_{max} von Nirmatrelvir betrug 44,50 % bzw. 56,82 % nach gleichzeitiger Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg mit mehreren oralen Dosen Carbamazepin. Das Test-/Referenzverhältnis des bereinigten geometrischen Mittelwerts für die AUC_{inf} und C_{max} von Nirmatrelvir betrug 138,82 % bzw. 118,57 % bei gleichzeitiger Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir mit mehreren Dosen Itraconazol, verglichen mit einer alleinigen Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir.

Die Wirkung von Nirmatrelvir/Ritonavir auf andere Arzneimittel wurde mit Midazolam (CYP3A-Substrat) und Dabigatran (P-gp-Substrat) untersucht. Das Test-/Referenzverhältnis des bereinigten geometrischen Mittelwerts für die AUC_{inf} und C_{max} von Midazolam betrug 1 430,02 % bzw. 368,33 % bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam mit mehreren Dosen Nirmatrelvir/Ritonavir, verglichen mit einer alleinigen Anwendung von Midazolam. Das Test-/Referenzverhältnis des bereinigten geometrischen Mittelwerts für die AUC_{inf} und C_{max} von Dabigatran betrug 194,47 % bzw. 233,06 % nach Anwendung von Dabigatran mit mehreren Dosen Nirmatrelvir/Ritonavir, verglichen mit einer alleinigen Anwendung von Dabigatran.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine nicht-klinischen Sicherheitsstudien mit Nirmatrelvir in Kombination mit Ritonavir durchgeführt.

Nirmatrelvir

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität ergaben kein Risiko aufgrund von Nirmatrelvir. In Studien zur Fruchtbarkeit, zur embryofötalen Entwicklung oder zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurden keine schädlichen Wirkungen beobachtet. Eine Studie an trächtigen Kaninchen zeigte eine nachteilige Abnahme des fötalen Körpergewichts, ohne dass eine signifikante maternale Toxizität vorlag. Die systemische Exposition (AUC_{24}) in Kaninchen bei der maximalen Dosis, bei der keine nachteiligen Auswirkungen auf das fötale Körpergewicht festgestellt wurden, war etwa 3-mal so hoch wie die Exposition beim Menschen bei der empfohlenen therapeutischen Dosis von Paxlovid.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Nirmatrelvir durchgeführt.

Ritonavir

In tierexperimentellen Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von Ritonavir erwiesen sich Leber, Netzhaut, Schilddrüse und Nieren als die wichtigsten Zielorgane. Die Leberveränderungen betrafen die Leberzellen, das Gallensystem und die Phagozyten und gingen mit einem Anstieg der Leberenzyme einher. Eine Hyperplasie des Netzhautpigmentepithels und eine Netzhautdegeneration wurden in allen Untersuchungen an Nagern, die mit Ritonavir durchgeführt wurden, festgestellt, nicht aber bei Hunden. Untersuchungen der Ultrastruktur lassen darauf schließen, dass diese Netzhautveränderungen Folgeerscheinungen einer Phospholipidose sind. Klinische Studien lieferten jedoch keine Hinweise auf durch die Prüfsubstanz induzierte Augenveränderungen beim Menschen. Sämtliche Veränderungen an der Schilddrüse waren nach Absetzen von Ritonavir reversibel. Klinische Untersuchungen am Menschen ergaben keine klinisch relevanten Veränderungen in Schilddrüsenfunktionstests.

Bei Ratten wurden Nierenveränderungen wie z. B. eine Degeneration der Nierenkanälchen, chronische Entzündung und Proteinurie festgestellt, die vermutlich auf speziesspezifische, spontane Erkrankungen zurückzuführen sind. Darüber hinaus wurden in klinischen Studien keine klinisch relevanten Nierenveränderungen festgestellt.

Genotoxizitätsstudien ergaben kein von Ritonavir ausgehendes Risiko. Langzeit-Karzinogenitätsstudien mit Ritonavir an Mäusen und Ratten ergaben ein für diese Spezies spezifisches tumor erzeugendes Potenzial, das jedoch für den Menschen als nicht relevant angesehen wird. Ritonavir hatte bei Ratten keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit. Die bei Ratten beobachtete Entwicklungstoxizität (Embryo-Letalität, vermindertes Körpergewicht des Fötus, Verzögerungen bei der Verknöcherung und viszerale Veränderungen, einschließlich eines verzögerten Hodenabstiegs) trat hauptsächlich bei einer maternal toxischen Dosierung auf. Die Entwicklungstoxizität bei Kaninchen (Embryo-Letalität, verringerte Wurfgröße und verringerte Fötusgewichte) trat bei einer maternal toxischen Dosierung auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Nirmatrelvir Filmtabletten

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Kolloidales Siliciumdioxid
Natriumstearyl fumarat

Filmüberzug:
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (E 1521)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Ritonavir Filmtabletten

Tablettenkern:
Copovidon
Sorbitanlaurat
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Calciumhydrogenphosphat
Natriumstearyl fumarat

Filmüberzug:
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (E 1521)
Hyprolose (E 463)
Talkum (E 553b)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus OPA/Al/PVC-Folie mit 30 Tabletten.

Ein Umkarton Paxlovid enthält 5 Tagesdosis-Blisterpackungen mit jeweils 30 Tabletten.

Jede Tagesdosis-Blisterpackung enthält 4 Tabletten Nirmatrelvir und 2 Tabletten Ritonavir für die Morgen- und Abenddosis.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1625/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Januar 2022
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. November 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Feldfunktion geändert

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Deutschland

Pfizer Italia S.r.L.
Localita Marino del Tronto
63100 Ascoli, Piceno
Italien

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Irland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Beschreibung der Kontrollstrategie zu verbessern und ein konsistentes Verunreinigungsprofil zu bestätigen, sollten zusätzliche Details in den für die kommerzielle Bereitstellung vorgeschlagenen Herstellungsprozess des Wirkstoffs Nirmatrelvir aufgenommen werden.	30. Juni 2022
Um eine umfassende Kontrolle von Verunreinigungen während des gesamten Lebenszyklus des Produkts zu gewährleisten, sollte die Kontrollstrategie für den Wirkstoff Nirmatrelvir für die Verunreinigungen, einschließlich chiraler Verunreinigungen, und den Wirkstoff vollständig festgelegt werden.	30. Juni 2022
Um eine umfassende Kontrolle von Verunreinigungen während des gesamten Lebenszyklus des Produkts zu gewährleisten, sollten vollständige Validierungsdaten für die HPLC-Methode zur Bestimmung und Prüfung auf Verunreinigungen sowie für die Restlösungsmittelmethode zur Kontrolle des Wirkstoffs Nirmatrelvir bereitgestellt werden.	30. Juni 2022

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PAXLOVID 150 mg + 100 mg Filmtabletten
Nirmatrelvir + Ritonavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede pinkfarbene Filmtablette enthält 150 mg Nirmatrelvir.
Jede weiße Filmtablette enthält 100 mg Ritonavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten (20 Tabletten Nirmatrelvir + 10 Tabletten Ritonavir)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Scannen Sie den QR-Code, um Produktinformationen in der Landessprache zu erhalten.
URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1625/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

paxlovid

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNGEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

PAXLOVID
Nirmatrelvir 150 mg Tablette
Ritonavir 100 mg Tablette

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer (Logo)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Paxlovid 150 mg + 100 mg Filmtabletten Nirmatrelvir + Ritonavir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Paxlovid und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Paxlovid beachten?
3. Wie ist Paxlovid einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Paxlovid aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Paxlovid und wofür wird es angewendet?

Paxlovid enthält die zwei Wirkstoffe Nirmatrelvir und Ritonavir in zwei verschiedenen Tabletten. Paxlovid ist ein antivirales Arzneimittel zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren Krankheitsverlauf zu entwickeln.

COVID-19 wird durch ein Virus namens Coronavirus verursacht. Paxlovid stoppt die Vermehrung des Virus in den Zellen und damit auch die Vermehrung des Virus im Körper. Dies kann Ihrem Körper helfen, die Virusinfektion zu überwinden, und kann verhindern, dass Sie eine schwere Krankheit entwickeln.

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder nach 5 Tagen nicht bessern, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Paxlovid beachten?

Paxlovid darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Nirmatrelvir, Ritonavir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile von Paxlovid sind.
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen. Eine Einnahme von Paxlovid mit diesen Arzneimitteln kann zu schweren oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen oder die Wirkweise von Paxlovid beeinflussen:
 - Alfuzosin (zur Behandlung der Symptome einer vergrößerten Prostata)
 - Ranolazin (zur Behandlung von chronischen Brustschmerzen [Angina pectoris])

- Amiodaron, Dronedaron, Flecainid, Propafenon, Chinidin (zur Behandlung von Herzerkrankungen und zur Korrektur von Herzrhythmusstörungen)
- Fusidinsäure, Rifampicin (zur Behandlung bakterieller Infektionen)
- Apalutamid, Neratinib, Venetoclax (zur Behandlung von Krebs)
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin (zur Vorbeugung und Kontrolle von Krampfanfällen)
- Colchicin (zur Behandlung von Gicht)
- Terfenadin (zur Behandlung von Allergien)
- Lurasidon (zur Behandlung von Schizophrenie)
- Pimozid, Clozapin, Quetiapin (zur Behandlung von Schizophrenie, bipolarer Störung, schweren Depressionen und abnormen Gedanken oder Gefühlen)
- Silodosin (zur Behandlung einer vergrößerten Prostata)
- Eplerenon und Ivabradin (zur Behandlung von Erkrankungen des Herzens und/oder der Blutgefäße)
- Dihydroergotamin und Ergotamin (zur Behandlung von Migränekopfschmerzen)
- Ergometrin und Methylergometrin (zur Stillung übermäßiger Blutungen, die nach einer Entbindung oder einem Schwangerschaftsabbruch auftreten können)
- Cisaprid (zur Linderung bestimmter Magenbeschwerden)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen)
- Voclosporin (zur Behandlung von Immunerkrankungen)
- Lovastatin, Simvastatin, Lomitapide (zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut)
- Eletriptan (zur Behandlung von Migränekopfschmerzen)
- Avanafil, Vardenafil (zur Behandlung von Erektionsstörungen [auch als Impotenz bezeichnet])
- Sildenafil, Tadalafil (zur Behandlung von Erektionsstörungen [auch als Impotenz bezeichnet] oder pulmonaler arterieller Hypertonie [hoher Blutdruck in der Lungenarterie])
- Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Triazolam, Midazolam oral eingenommen (zur Linderung von Angstzuständen und/ oder Schlafstörungen)
- Tolvaptan (zur Behandlung von Hyponatriämie [niedrige Natriumspiegel im Blut])

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen, einschließlich schwerer allergischer Reaktionen (als „Anaphylaxie“ bezeichnet), können bei Patienten auftreten, die Paxlovid einnehmen, auch nach nur 1 Dosis. Brechen Sie die Einnahme von Paxlovid ab und rufen Sie sofort Ihren Arzt an, wenn eines der folgenden Symptome einer allergischen Reaktion auftritt:

- Schluck- oder Atembeschwerden
- Schwellung von Zunge, Mund und Gesicht
- Engegefühl im Hals
- Heiserkeit
- Juckreiz
- Hautausschlag

Lebererkrankung

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Lebererkrankung haben oder hatten. Leberenzymanomalien, Hepatitis und Gelbsucht sind bei Patienten, die Ritonavir erhalten, aufgetreten.

Nierenerkrankung

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Nierenerkrankung haben oder hatten.

Risiko der Entwicklung einer HIV-1-Resistenz

Wenn Sie eine unbehandelte oder unkontrollierte HIV-Infektion haben, kann Paxlovid dazu führen, dass einige HIV-Arzneimittel in Zukunft nicht mehr so gut wirken.

Kinder und Jugendliche

Paxlovid darf Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht gegeben werden, da Paxlovid nicht bei Kindern und Jugendlichen untersucht wurde.

Einnahme von Paxlovid zusammen mit anderen Arzneimitteln

Es gibt andere Arzneimittel, die möglicherweise nicht zusammen mit Paxlovid eingenommen werden sollten. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen:

- Arzneimittel gegen Krebs, wie z. B. Afatinib, Abemaciclib, Apalutamid, Ceritinib, Dasatinib, Encorafenib, Fostamatinib, Ibrutinib, Nilotinib, Vinblastin und Vincristin
- Arzneimittel zur Blutverdünnung (*Antikoagulanzen*), wie z. B. Warfarin, Rivaroxaban und Dabigatran
- Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen, wie z. B. Divalproex, Lamotrigin
- Arzneimittel zur Raucherentwöhnung, wie z. B. Bupropion
- Arzneimittel zur Behandlung von Allergien, wie z. B. Fexofenadin und Loratadin
- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen (*Antimykotika*), wie z. B. Itraconazol und Voriconazol
- Arzneimittel zur Behandlung des Cushing-Syndroms - wenn der Körper einen Überschuss an Cortisol produziert, wie z. B. Ketoconazol-Tabletten
- Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion, wie z. B. Efavirenz, Maraviroc, Raltegravir und Zidovudin
- Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen (z. B. Antibiotika und Mittel gegen Mykobakterien), wie z. B. Atovaquon, Clarithromycin, Erythromycin, Bedaquilin, Rifabutin, Delamanid und Sulfamethoxazol/ Trimethoprim
- Arzneimittel zur Behandlung von psychischen oder affektiven Störungen, wie z. B. Haloperidol, Risperidon und Thioridazin
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck in den Blutgefäßen, welche die Lunge versorgen, wie z. B. Bosentan und Riociguat
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck (*Hypertonie*), wie z. B. Amlodipin, Diltiazem, Lercanidipin und Nifedipin
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen und zur Korrektur eines unregelmäßigen Herzschlags, wie z. B. Digoxin
- Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis-C-Virusinfektionen, wie z. B. Glecaprevir/ Pibrentasvir
- Arzneimittel zur Senkung des Blutcholesterinspiegels, wie z. B. Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin und Rosuvastatin
- Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems, wie z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus
- Arzneimittel zur Behandlung starker Schmerzen, wie z. B. Morphin, Fentanyl, Methadon, Buprenorphin, andere morphinähnliche Arzneimittel und Piroxicam
- Arzneimittel, die als Beruhigungsmittel, Hypnotika und Schlafmittel angewendet werden, wie z. B. Alprazolam, Buspiron und Zolpidem
- Steroide, einschließlich Kortikosteroide zur Behandlung von Entzündungen, wie z. B. Betamethason, Budesonid, Ciclesonid, Dexamethason, Fluticason, Prednisolon, Prednison und Triamcinolon
- Arzneimittel zur Behandlung von Asthma und anderen Lungenerkrankungen, wie chronisch obstruktive Lungenerkrankung [COPD], wie z. B. Salmeterol und Theophyllin
- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen, wie z. B. Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin und Sertralin
- Arzneimittel zur Behandlung von Schilddrüsenunterfunktion, wie z. B. Levothyroxin
- folgende weitere spezielle Arzneimittel:
 - orale Verhütungsmittel oder Pflaster zur Schwangerschaftsverhütung, die Ethinylestradiol enthalten
 - Midazolam angewendet als Injektion (zur Sedierung [ein wacher, aber sehr entspannter Zustand der Ruhe oder Schläfrigkeit während eines medizinischen Tests oder Eingriffs] oder zur Anästhesie)

Viele Arzneimittel haben Wechselwirkungen mit Paxlovid. **Bitte führen Sie eine Liste Ihrer Arzneimittel und zeigen Sie diese Ihrem Arzt und Apotheker.** Nehmen Sie keine neuen Arzneimittel ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ein. Ihr Arzt kann Ihnen sagen, ob die Einnahme von Paxlovid mit anderen Arzneimitteln sicher ist.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Es sind keine ausreichenden Informationen vorhanden, die eine unbedenkliche Einnahme von Paxlovid während der Schwangerschaft bestätigen. Wenn Sie schwanger sind, wird eine Behandlung mit Paxlovid nicht empfohlen, es sei denn, Ihr klinischer Zustand erfordert es. Es wird empfohlen, dass Sie während der Einnahme von Paxlovid und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung auf Geschlechtsverkehr verzichten oder eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Wenn Sie ein hormonelles Verhütungsmittel anwenden, wird empfohlen, ein Kondom oder eine andere nicht-hormonelle Verhütungsmethode zu verwenden, da Paxlovid die Wirksamkeit von hormonellen Verhütungsmitteln beeinträchtigen kann. Ihr Arzt wird Sie über die Dauer dieser erforderlichen Anpassung Ihrer Verhütungsmaßnahmen informieren.

Es liegen keine Informationen zur Anwendung von Paxlovid in der Stillzeit vor. Während der Einnahme von Paxlovid und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Paxlovid sollten Sie nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird erwartet, dass Paxlovid keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Paxlovid enthält Lactose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Paxlovid enthält Natrium

Nirmatrelvir- und Ritonavir-Tabletten enthalten jeweils weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Paxlovid einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Paxlovid besteht aus 2 Arzneimitteln: Nirmatrelvir und Ritonavir. Die empfohlene Dosis beträgt 2 Tabletten Nirmatrelvir (pinkfarbene Tablette) und 1 Tablette Ritonavir (weiße Tablette) zur zweimal täglichen oralen Einnahme (am Morgen und am Abend).

Ein Behandlungszyklus dauert 5 Tage. Nehmen Sie für jede Dosis alle 3 Tabletten zusammen zur gleichen Zeit ein.

Wenn Sie an einer Nierenerkrankung leiden, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, um eine geeignete Dosis von Paxlovid zu erhalten.

Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen. Kauen, brechen oder zerkleinern Sie die Tabletten nicht. Paxlovid kann mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Paxlovid eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Paxlovid eingenommen haben, rufen Sie Ihren Arzt an oder suchen Sie sofort die Notaufnahme des nächsten Krankenhauses auf.

Wenn Sie die Einnahme von Paxlovid vergessen haben

Wenn Sie innerhalb von 8 Stunden nach dem regulären Einnahmezeitpunkt bemerken, dass Sie eine Dosis von Paxlovid vergessen haben, nehmen Sie diese so bald wie möglich ein.

Wenn Sie später als 8 Stunden nach dem regulären Einnahmezeitpunkt bemerken, dass Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die ausgelassene Dosis nicht ein, sondern nehmen Sie stattdessen die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein. Nehmen Sie nicht 2 Dosen Paxlovid gleichzeitig ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von Paxlovid abbrechen

Auch wenn Sie sich besser fühlen, sollten Sie die Einnahme von Paxlovid nicht abbrechen, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Durchfall (*Diarrhö*)
- Erbrechen
- Übelkeit
- Veränderter Geschmackssinn
- Kopfschmerzen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Allergische Reaktionen (wie Juckreiz oder Hautausschlag)
- Bauchschmerzen

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

- Schwere allergische Reaktionen, die als Anaphylaxie bezeichnet werden (wie Schwellung von Zunge, Mund und Gesicht, Schluck- oder Atembeschwerden, Engegefühl im Hals oder Heiserkeit)
- Unwohlsein

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Feldfunktion geändert

5. Wie ist Paxlovid aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ bzw. auf dem Blister nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Paxlovid enthält

- Die Wirkstoffe in diesem Arzneimittel sind Nirmatrelvir und Ritonavir.
 - Jede pinkfarbene Nirmatrelvir-Filmtablette enthält 150 mg Nirmatrelvir.
 - Jede weiße Ritonavir-Filmtablette enthält 100 mg Ritonavir.
- Die sonstigen Bestandteile in der Nirmatrelvir-Tablette sind mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2, „Paxlovid enthält Lactose“), Croscarmellose-Natrium, kolloidales Siliciumdioxid und Natriumstearyl fumarat (siehe Abschnitt 2, „Paxlovid enthält Natrium“). Der Filmüberzug enthält Hypromellose, Titandioxid, Macrogol und Eisen(III)-oxid.
- Die sonstigen Bestandteile in der Ritonavir-Tablette sind Copovidon, Sorbitanlaurat, hochdisperses Siliciumdioxid, Calciumhydrogenphosphat, Natriumstearyl fumarat. Der Filmüberzug enthält Hypromellose, Titandioxid, Macrogol, Hypromellose, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid und Polysorbat 80.

Wie Paxlovid aussieht und Inhalt der Packung

Paxlovid-Filmtabletten sind in 5 Tagesdosis-Blisterpackungen mit insgesamt 30 Tabletten in einem Umkarton erhältlich.

Jede Tagesdosis-Blisterpackung enthält 4 Nirmatrelvir-Tabletten (je 150 mg) und 2 Ritonavir-Tabletten (je 100 mg) und zeigt an, welche Tabletten morgens und abends eingenommen werden müssen (Sonne- und Mondsymbol).

Nirmatrelvir 150 mg Filmtabletten sind als ovale, pinkfarbene Filmtabletten mit der Prägung „PFE“ auf der einen und „3CL“ auf der anderen Seite verfügbar.

Ritonavir 100 mg Filmtabletten sind als kapselförmige, weiß bis cremefarbene Filmtabletten mit der Prägung „H“ auf der einen und „R9“ auf der anderen Seite verfügbar.

Pharmazeutischer Unternehmer

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

Hersteller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Deutschland

Pfizer Italia S.r.L.
Localita Marino del Tronto
63100 Ascoli, Piceno
Italien

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Little Connell
Newbridge
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Scannen Sie den Code mit einem Mobilgerät, um die Packungsbeilage in verschiedenen Sprachen zu erhalten.



URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> erhältlich.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Feldfunktion geändert