

## **Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“ in Kooperation mit den wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften**

### **Bundesministerium für Gesundheit**

Abteilung 1 "Arzneimittel, Medizinprodukte und Biotechnologie"  
z. Hd. Abteilungsleiter Thomas Müller  
Friedrichstraße 108  
0117 Berlin  
[Thomas.Mueller@bmg.bund.de](mailto:Thomas.Mueller@bmg.bund.de)

21. Dezember 2021

### **Stellungnahme zu Nirmatrelvir / Ritonavir (Behandlung von nicht-hospitalisierten Patient\*innen<sup>1</sup> mit COVID-19 und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf)**

#### **Zusammenfassung**

Es besteht weiterhin ein großer, ungedeckter Bedarf an wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung von Patient\*innen mit COVID-19. Unsere aktuelle Stellungnahme zu Nirmatrelvir / Ritonavir ergänzt die vorherige Stellungnahme vom 8. Dezember 2021 zu Molnupiravir. Nirmatrelvir ist ein Inhibitor der viralen 3CL-Protease. Es wird in Kombination mit Ritonavir gegeben. Die aktuell verfügbaren Daten und Empfehlungen können folgendermaßen zusammengefasst werden:

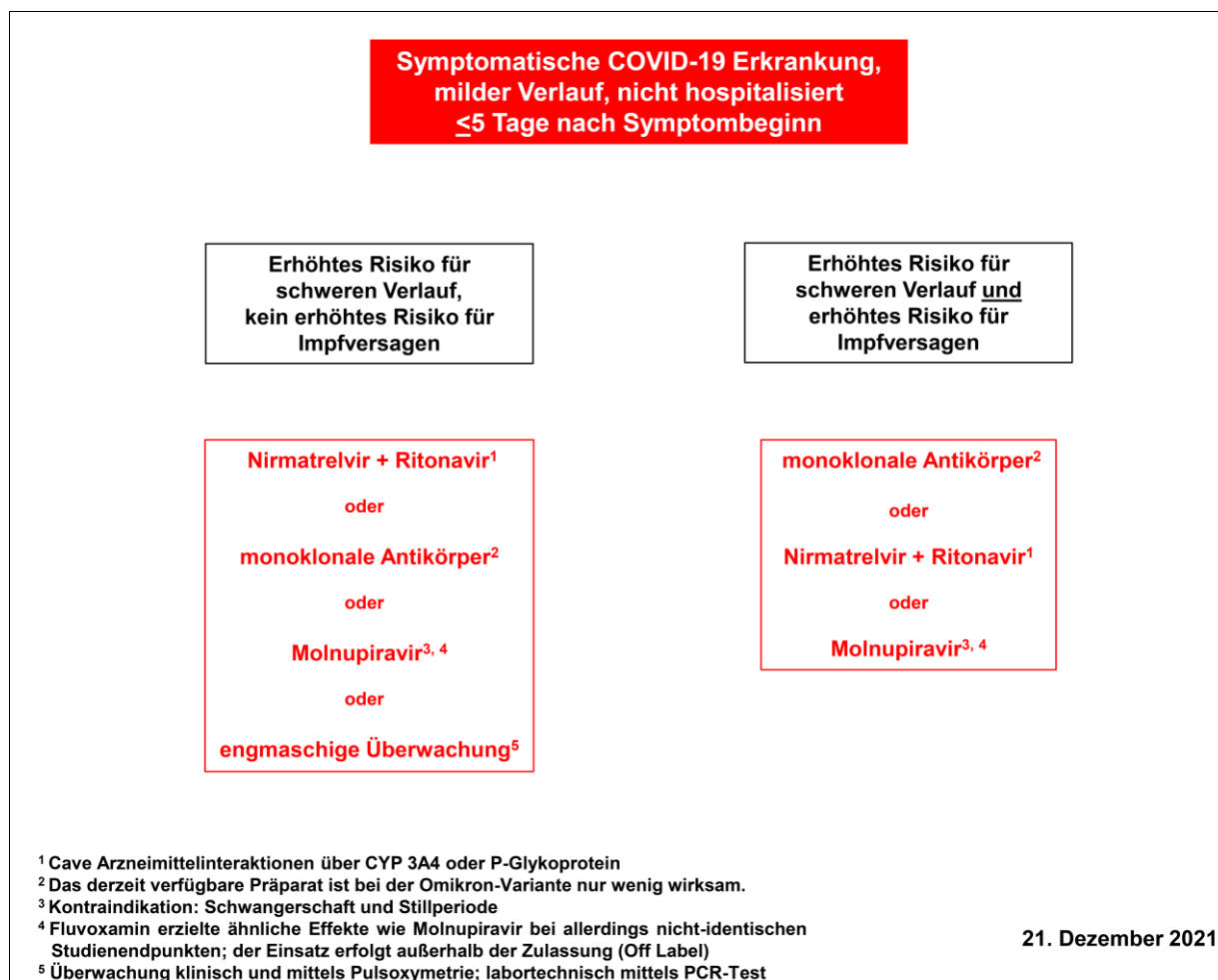
- Bei nicht-hospitalisierten Patient\*innen mit COVID-19 ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf<sup>2</sup>, aber mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf, reduzierte die Gabe von Nirmatrelvir / Ritonavir über 5 Tage (Einnahme 2x/Tag) die Hospitalisierungs-/Sterberate gegenüber Placebo von 6,5% auf 0,7% bei einem Therapiebeginn innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn. Bei Therapiebeginn innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn war die Wirksamkeit mit 6,3 vs 0,8% vergleichbar.
- Die Verträglichkeit ist gut. Durch die Kombination mit Ritonavir besteht das Risiko von kritischen Arzneimittelinteraktionen, vor allem mit Substraten von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und P-Glykoprotein. Schwangere und stillende Frauen sowie Kinder und Jugendliche wurden in die Zulassungsstudie nicht aufgenommen. Detaillierte Hinweise zu den Arzneimittelinteraktionen werden von der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) erarbeitet.
- Die bisher vorliegenden Daten aus den Pressemitteilungen des pharmazeutischen Unternehmers lassen zahlreiche Fragen offen. Eine Publikation der Daten in einem Peer-Review-Journal liegt bisher nicht vor.
- Die aufgrund der Einschlusskriterien (Adipositas (BMI  $\geq 25$ ), Alter  $>60$  Jahre, chronische Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, Immundefizienz- oder -suppression, kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankung, Raucher und andere Risikofaktoren) definierte Zielgruppe ist sehr groß. Hier ist eine patientenindividuelle Abwägung durch die behandelnden Ärzt\*innen erforderlich. Entscheidungskriterium für Nirmatrelvir / Ritonavir sind insbesondere das Vorliegen mehrerer Risikofaktoren oder dominierender Einzelfaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19. Bei immunsupprimierten Patient\*innen mit unzureichender Impfantwort wird präferenziell die Gabe monoklonaler Antikörper unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit von auch bei relevanten Virusvarianten wirksamen Präparaten empfohlen. Studiendaten zu Kombinationstherapien liegen nicht vor.

<sup>1</sup> Die Bezeichnung folgt den Einschlusskriterien der Zulassungsstudie. Patient\*innen, die aufgrund einer anderen Erkrankung als COVID-19 hospitalisiert wurden, sind von einer möglichen Behandlung mit Nirmatrelvir / Ritonavir nicht ausgeschlossen.

<sup>2</sup> Die Einschlusskriterien der Zulassungsstudien für dieses und andere neue Arzneimittel definierten den Krankheitsstatus als „mild oder moderat“. Gemäß der aktuellen 11-Punkte-Analogskala der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entsprechen die Einschlusskriterien dem Status „mild“. Wir fassen die Patient\*innengruppe unter dem Begriff „kein zusätzlicher Sauerstoffbedarf“ zusammen.

Eine Orientierung zur Behandlung von Patient\*innen mit symptomatischer COVID-19-Erkrankung, mildem Verlauf und ohne COVID-19-bedingte Hospitalisierung ist graphisch in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 1: Graphische Darstellung von Empfehlungen zur Behandlung von Patient\*innen mit symptomatischer COVID-19 Erkrankung, mildem Verlauf und ohne COVID-19-bedingte Hospitalisierung**



Für an COVID-19 erkrankte Patient\*innen ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf stehen mit Nirmatrelvir / Ritonavir, Molnupiravir und den monoklonalen Antikörpern erste Arzneimittel zur Verfügung. Angesichts der Unsicherheiten sind Register erforderlich. Gleichzeitig sollen begleitende Studien (Antikörper, Viruslast, Monitoring, Immunantwort, Pharmakovigilanz u. a.) initiiert und gefördert werden.

## Einführung

SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen Viren (Community acquired respiratory viruses = CARV), die obere und untere Atemwegsinfektionen auslösen können. Es wurde Ende 2019 in China als Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19 identifiziert. Inzwischen sind weltweit Infektionen bei über 250.000.000 Personen dokumentiert, über 5.000.000 Patient\*innen sind verstorben [1]. Die aktuellen Zahlen des Robert Koch-Instituts zeigen, dass in Deutschland fast 7.000.000 Patient\*innen an COVID-19 erkrankt und inzwischen über 100.000 verstorben sind [2].

Während die Infektion bei der großen Mehrzahl der SARS-CoV-2-positiven Personen a- oder oligosymptomatisch verläuft, kann COVID-19 bei 10-15% der Infizierten ein komplexes, lebensbedrohliches Krankheitsbild auslösen [1]. Schon frühzeitig in der Pandemie wurden Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf identifiziert [3-6]. Hierzu gehören insbesondere höheres Alter, Adipositas mit BMI >30 kg/m<sup>2</sup>,

schwere kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, einschl. Dialyse, Diabetes mellitus, aktive Krebserkrankung, Immunsuppression einschl. antineoplastische Therapie bei malignen Erkrankungen, und andere.

## Stand der Therapie

Im ersten Jahr der Pandemie war die Therapie weitestgehend supportiv und Empirie-basiert. Ausnahmen auf der Basis randomisierter klinischer Studien waren der Einsatz von Dexamethason und Remdesivir. In den letzten Monaten hat sich die Situation geändert. Ein Fokus der Therapie ist jetzt die frühzeitige Behandlung von Patient\*innen mit dem Ziel der Verhinderung schwerer, klinischer Verläufe.

Aktuelle Daten randomisierter klinischer Studien sind in Tabelle 1 zusammengefasst:

**Tabelle 1: Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Verhinderung schwerer Verläufe von COVID-19 mit Hospitalisierung/Tod**

Studie <sup>1</sup>	Patient*innen <sup>2</sup>	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>3</sup>	Hospitalisierung / Tod <sup>4</sup>	EMA Status
BLAZE-1 [7, 8]	leichte/moderate Erkrankung <sup>5</sup>  erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Bamlanivimab 2.800 mg + Etesevimab 2.800 mg  i.v. als Einmalgabe	1035  (1:1)	5,8 vs 0,8 <sup>6</sup>  p < 0,001 (NNT 20)	29. 10. 2021  erster Zulassungsantrag zurückgezogen
		Placebo	Bamlanivimab 700 mg + Etesevimab 1.400 mg  i.v. als Einmalgabe	769 (2:1)	7,0 vs 2,1  p < 0,001 (NNT 21)	
CT-P59 3.2 [9]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung  erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Regdanvimab 40mg/kg KG (Regkirona®)  i.v. als Einmalgabe	1315  (1:1)	11,1 vs 3,1  p < 0,0001 (NNT 13)	12. 11. 2021  Zulassung
COV-2067 [10-12]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung  erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Casirivimab 600 mg + Im- devimab 600 mg (REGEN- COV) (Ronapreve®)  i.v./s.c. als Einmalgabe	1484  (1:1)	3,2 vs 1,0  p < 0,0024 (NNT 46)	12. 11. 2021  Zulassung
		Placebo	Casirivimab 1200 mg + Im- devimab 1200 mg (REGEN- COV)  i.v./s.c. als Einmalgabe	2696  (1:1)	4,6 vs 1,3  p < 0,0001 (NNT 31)	
TOGETHER [13]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung  erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Fluvoxamin 100 mg bid  p.o. über 10 Tage	1497	16,0 vs 11,0 <sup>8</sup>  p < 0,0001 (NNT 20)	
MOVE-OUT [14-17]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung  erhöhtes Risiko	Placebo	Molnupiravir 800 mg bid (Lagevrio®)  p.o. über 5 Tage	1. Auswertung		
				775 (1:1)	14,1 vs 7,3  p = 0,0012	

	für schweren Verlauf			<b>2. Auswertung</b>		
				1433 (1:1)	9,7 vs 6,8 p = 0,0218 (NNT 35)	
EPIC-HR [18, 19]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung  erhöhtes Risiko für schweren Verlauf	Placebo	Nirmatrelvir 150 mg bid + Ritonavir 100 mg bid (Paxlovid®)  p.o. über 5 Tage	<b>1. Auswertung</b>		
				784 (1:1)	7,0 vs 0,8 <sup>7</sup> p < 0,0001	
				<b>2. Auswertung</b>		
				2246 (1:1)	6,5 vs 0,7 <sup>8</sup> p < 0,0001 (NNT 18)	

<sup>1</sup> Name der klinischen Studie; <sup>2</sup> Kurzcharakteristik; <sup>3</sup> N - Anzahl Patient\*innen, Randomisierung in Klammern; <sup>4</sup> Composite Endpoint aus Hospitalisierung oder Tod jeder Ursache, an Tag 29, als Rate in %; <sup>5</sup> Definition nach den Einschlusskriterien der Studie; <sup>6</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; <sup>7</sup> Ergebnisse bei Behandlung innerhalb von 3 Tagen; bei Auswertung der Behandlung innerhalb von 5 Tagen betragen die Raten **6,7 vs 1,0%**, p<0,0001; <sup>8</sup> Ergebnisse bei Behandlung innerhalb von 3 Tagen; bei Auswertung der Behandlung innerhalb von 5 Tagen betragen die Raten **6,3 vs 0,8%**, p<0,0001; <sup>9</sup> NNT, number needed to treat, Anzahl zu behandelnder Patient\*innen, damit der Studienendpunkt verhindert wird;

## Nirmatrelvir / Ritonavir (Paxlovid®)

### Grundlagen

Nirmatrelvir basiert auf einer Weiterentwicklung von Rupintrivir, einem bereits früher in klinischen Studien zur Behandlung von Rhinovirus-Infektionen getesteten Inhibitor viraler Proteasen [20]. Nirmatrelvir ist ein Inhibitor der 3CL-Protease. Nirmatrelvir wird in Kombination mit Ritonavir gegeben. Ritonavir ist ein CYP3A4-Inhibitor und hemmt die Verstoffwechslung von Nirmatrelvir. Damit wird der Wirkspiegel erhöht. Die CYP 3A-Hemmung hält über 4-5 Tage nach Beendigung der Einnahme an.

### Studien

Die Zulassungsstudie EPIC-HR wurde in Nord- und Südamerika, Europa, Asien und Afrika durchgeführt. 41% der Patient\*innen kamen aus den USA. Aufgenommen wurden nicht-hospitalisierte Patient\*innen mit gesicherter SARS-CoV-2-Infektion und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf [18, 19]. Einschlusskriterien waren (alphabetische Reihenfolge):

- Adipositas (BMI  $\geq$ 25)
- Alter >60 Jahre
- Arterielle Hypertonie
- COPD
- Diabetes mellitus Typ 1 oder 2
- Immunsuppressive Erkrankung, z. B. hereditäre Immundefizienz, HIV-Infektion mit CD4 Zellen <200/mm<sup>3</sup> und HI-Viruslast  $\geq$ 400 Kopien/mL,
- Immunsuppressive Therapie, z. B. Kortikosteroide äquivalent zu Prednison  $\geq$ 20 mg/Tag über mindestens 14 Tage vor Studienbeginn, Biologika z. B. Infliximab oder Ustekinumab, Immunmodulatoren wie z. B. Methotrexat, 6-Mercaptopurin oder Azathioprin, antineoplastische Therapie innerhalb der letzten 90 Tage, Z. n. Transplantation,

- Kardiovaskuläre Erkrankung, z. B. Myokardinfarkt, Apoplex, TIA, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Karotisstenose, Aortenbypass
- Krebserkrankung, aktiv
- Lungenerkrankung, chronisch
- Neurologische Entwicklungsstörungen, z. B. Zerebralparese, Down-Syndrom
- Niereninsuffizienz, chronisch
- Raucher (Zigarettenrauchen innerhalb der letzten 30 Tage und Vorgeschichte)
- Sichelzellerkrankheit
- Abhängigkeit von medizinischen Geräten, z. B. CPAP

Z. n. SARS-CoV-2-Schutzimpfung war ein Ausschlusskriterium.

Vorgesehen war die Rekrutierung von 3.000 Patient\*innen. Die Rekrutierung wurde nach der Zwischenauswertung von 75% der geplanten Patient\*innen abgebrochen.

Eine Aufschlüsselung der eingeschlossenen Patient\*innen nach den Risikofaktoren liegt für die EPIC-HR bisher nicht vor, auch keine Zusammenstellung der Patient\*innen mit >1 Risikofaktor.

Die Studienergebnisse wurden in den öffentlichen Medien [18, 19] präsentiert und den Zulassungsbehörden vorgelegt [21]. Eine Publikation in einem Peer-Review-Journal liegt bisher nicht vor.

### Endpunkte

Primärer Endpunkt war die Hospitalisierungs- und/oder Sterberate an Tag 29 bei Patient\*innen, die innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn behandelt wurden. Hier zeigte sich in der Analyse von 2.246 Patient\*innen eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungs-/Sterberate (6,5 vs 0,7%,  $p < 0,0001$ ) [18, 19]. Bei Auswertung des sekundären Endpunktes bei Patient\*innen, die innerhalb von 5 Tagen mit Nirmatrelvir / Ritonavir behandelt wurden, fand sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungs-/Sterberate von 6,3 vs 0,8%,  $p < 0,0001$ ) [18, 19].

In der Pressemitteilung des Herstellers lag die Rate unerwünschter Ereignisse mit 24% (Placebo) vs 23% (Nirmatrelvir / Ritonavir) gleich hoch. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag mit 6,6 vs 1,6% und die Rate der durch Nebenwirkungen bedingten Therapieabbrüche mit 4,2 vs 2,1% jeweils im Placebo-Arm höher als im Nirmatrelvir / Ritonavir-Arm. Erste Empfehlungen zum Einsatz von Nirmatrelvir / Ritonavir wurden von der EMA am 16. Dezember 2021 publiziert [21].

Daten einer multiparametrischen Differenzierung der Wirksamkeit nach den verschiedenen Risikokriterien wie immunsupprimierte vs. nicht-immunsupprimiert, seropositive vs. seronegativ, mehrere Risikofaktoren vs 1 Risikofaktor etc. liegen bisher nicht vor.

### Kinder/Jugendliche

In die Studie EPIC-HR wurden nur Erwachsene eingeschlossen. Bislang liegt keine Evidenz für die klinische Wirksamkeit bei Kindern vor.

Aufgrund der aktuellen Datenlage bei pädiatrischen Patient\*innen, des Verlaufs der Erkrankung im Kindesalter und der potenziellen Nebenwirkungen kann der Einsatz bei pädiatrischen Patient\*innen analog der US-amerikanischen Empfehlungen bei anderen Anti-SARS-CoV-2-Arzneimitteln generell nicht empfohlen werden [22].

### Diskussion

Es besteht ein großer ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln zur kausalen Therapie von COVID-19. Die ersten, über die öffentlichen Medien verbreiteten und dann den Zulassungsbehörden vorgelegten Daten zu Nirmatrelvir / Ritonavir zeigten eine fast 90%ige Reduktion der Hospitalisierungs- und/oder Sterberate an Tag 29. Damit liegt die Wirksamkeit deutlich oberhalb der Daten zu Molnupiravir und auch oberhalb publizierter Daten von nicht zugelassenen Arzneimitteln wie Fluvoxamin. Allerdings waren die Einschlusskriterien z. B. bezüglich der Definition von Risikofaktoren und die Ausschlusskriterien z. B. bezüglich einer SARS-CoV-2-Schutzimpfung nicht identisch. Im indirekten Vergleich liegt die Wirksamkeit von Nirmatrelvir / Ritonavir auch oberhalb der Daten zur Antikörperkombination Casirivimab / Imdevimab und des Antikörpers Regdanvimab. Hospitalisierungsrate und Sterberate sind in den bisher vorliegenden Daten nicht einzeln betrachtet.

Die Zulassungsstudie zu Nirmatrelvir / Ritonavir – analog zu den monoklonalen Antikörpern und zu den Virostatika – wurde nicht bei Patient\*innen mit den derzeit dominierenden bzw. sich rasch verbreitenden Varianten durchgeführt.

Nirmatrelvir wird nur in Kombination mit Ritonavir eingesetzt, Ziel von Ritonavir ist die Erhöhung des Plasmaspiegels von Nirmatrelvir. Ritonavir ist ein starker Inhibitor von CYP 3A4 und interagiert mit P-Glykoprotein. Damit muss bei der Einnahme strikt auf Arzneimittelinteraktionen geachtet werden, bzw. das mögliche Aussetzen anderer, aktuell nicht prioritärer Arzneimittel entschieden werden. Das betrifft z. B. (alphabetische Reihenfolge) Antihistaminika, Antimykotika, Kalziumantagonisten, Neuroleptika, Opioide, Statine, Steroide, trizyklische Antidepressiva, Vitamin K-Antagonisten, u. a. Detaillierte Hinweise werden von der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) erarbeitet und bereitgestellt werden.

Darüber hinaus wird Nirmatrelvir / Ritonavir als gut verträglich beschrieben. Ein Mutagenitäts- oder Teratogenitätsrisiko wird nicht beschrieben. Schwangere oder stillende Frauen waren von der Zulassungsstudie ausgeschlossen. Die EMA empfiehlt, dass Nirmatrelvir / Ritonavir nicht während der Schwangerschaft und nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Einsatz wirksamer Verhütungsmethoden angewendet werden soll [20].

Offene Fragen sind die Verträglichkeit von Nirmatrelvir / Ritonavir bei zunehmendem Einsatz außerhalb klinischer Studien, die Generierung von resistenten Mutanten durch Selektionsdruck und ggf. eine negative Beeinflussung der langfristigen Immunität gegen SARS-CoV-2 durch die Therapie mit zielgerichteten Arzneimitteln.

Angesichts der Unsicherheiten in der Wirksamkeit von Nirmatrelvir / Ritonavir sind Register zur engmaschigen Erfassung von Wirksamkeit und Sicherheit erforderlich. Gleichzeitig sollen begleitende Studien (Antikörper, Viruslast, Monitoring, Immunresponse, Pharmakovigilanz u.a.) initiiert und gefördert werden.

Auch in der Pandemie darf die Patientensicherheit nicht vernachlässigt werden. Angesichts unklarer Risiken, möglicher unerwünschter Langzeiteffekte und alternativer Therapieoptionen in Form der monoklonalen Antikörper und Molnupiravir sind eine Abwägung der differenzialtherapeutischen Optionen, Aufklärung mit Berücksichtigung der Patientenpräferenz und eine strukturierte Nachbeobachtung erforderlich.

## Literatur / Referenzen

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/nCoV\\_node.html;jsessionid=57B91F291A3125A8213D01E6115FE532.internet081](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV_node.html;jsessionid=57B91F291A3125A8213D01E6115FE532.internet081)
3. [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19\\_Therapie\\_Diagnose.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?_blob=publicationFile)
4. [https://www.dgim.de/fileadmin/user\\_upload/PDF/Publikationen/Archiv/Positionspapiere\\_und\\_Stellungnahmen/FINAL\\_DGIM\\_20210107\\_Stellungnahme\\_STIKO-COVID-19.pdf](https://www.dgim.de/fileadmin/user_upload/PDF/Publikationen/Archiv/Positionspapiere_und_Stellungnahmen/FINAL_DGIM_20210107_Stellungnahme_STIKO-COVID-19.pdf)
5. <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>

6. Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 - Living Guideline, Stand 5. Oktober 2021. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/113-001LG.html>
7. Chen P, Nirula A, Heller B et al.: SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 384:229-237, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2029849](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029849)
8. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P et al.: Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021 Jan 21. DOI: [10.1001/jama.2021.0202](https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202)
9. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkirona-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkirona-epar-product-information_en.pdf)
10. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al.: REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 384:238-251, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2035002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002)
11. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al.: REGEN-COV2 Antibody Combination and outcomes in outpatients with Covid-19. N Engl J Med 385:e81, published Dec 1, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2108163](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108163)
12. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ronapreve>
13. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Medeiros-Silva DC et al.: Effect of early treatment with flvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. Lancet Glob Health Oct 27, 2021. Online ahead of print. DOI: [10.1016/S2214-109X\(21\)00448-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00448-4)
14. Johnson MG et al.: Molnupiravir MOVE-OUT, Phase 3: Interim Analysis. [Poster #2968. Presented at Virtual ASTMH; Nov 2021](#)
15. <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-results-from-move-out-study-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-in-at-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19/>
16. Molnupiravir. U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. FDA Briefing Document. Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting, November 30, 2021.
17. Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB et al.: Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med Dec 16, 2021, Online ahead of print. DOI: [10.1056/NEJMoa2116044](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044)
18. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-seeks-emergency-use-authorization-novel-covid-19>
19. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-additional-phase-23-study-results>
20. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-paxlovid-pf-07321332-ritonavir-treatment-covid-19-rolling-review-starts>
21. <https://www.nature.com/articles/d41573-021-00202-8>
22. <https://dgpi.de/stellungnahme-medikamentoesen-behandlung-kindern-covid-19/>
23. Wolf J, Abzug MJ, Gattier RL et al.: Initial Guidance on Use of Monoclonal Antibody Therapy for Treatment of COVID-19 in Children and Adolescents. J Pediatric Infect Dis Soc 2021 Jan 3; pii: 175. DOI: [10.1093/jpids/piaa175](https://doi.org/10.1093/jpids/piaa175)

*Beteiligte Fachgesellschaften und Arbeitskreise (alphabetische Reihenfolge)*

*DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie*

*DGI – Deutsche Gesellschaft für Infektiologie*

*DGIIN – Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin*

*DGP – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin*

*DGPI – Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie*

*STAKOB - Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger*

#### Expert\*innen

*Die Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Campus Virchow) in Kooperation mit Prof. Dr. Thorsten Bauer (DGP, Helios Klinikum Emil von Behring, Klinik für Pneumologie, Berlin), Prof. Dr. Oliver A. Cornely (DGHO, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Zentrum für Klinische Studien, Köln), Dr. Nicola Giesen (DGHO, Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Heidelberg), Prof. Dr. Stefan Kluge (DGIIN, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Intensivmedizin), Nils Lilienthal (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn), Dr. Jakob Malin (DGI, Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin, Abteilung Infektiologie, Köln), Dr. Agata Mikolajewska (STAKOB, Robert Koch-Institut, Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene (ZBS), Berlin), Dr. Michaela Niebank (RKI, Berlin), Dr. Monika Nothacker (AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement c/o Philipps Universität Marburg, Marburg), Prof. Dr. Michael Pfeifer (DGP, Klinik Donaustauf, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Pneumologie), Prof. Dr. Mathias W. Pletz (DGI, Universitätsklinikum Jena, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena), Prof. Dr. Bernd Salzberger (DGI, Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Infektiologie), Prof. Dr. Martin Schulz (AMK, Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker); Prof. Dr. Hortense Slevogt (DGP, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin I), PD Dr. Christoph Spinner (DGI, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München), Prof. Dr. Tobias Tenenbaum (DGPI, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Infektiologie und Pneumologie, Mannheim), PD Dr. Timo Wolf (STAKOB, Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik II, Infektiologie) und Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal (DGHO, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Intern. Onkologie, Jena) unter Einbindung der AG Therapie des STAKOB erarbeitet.*