



# Die Grenzen der Inneren Medizin

128. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

30/04 – 03/05/2022

## Medikamentöse Therapie von COVID-19

und Impfstoffe gegen SARS-CoV-2:

## Ergebnisse und Unsicherheiten

**Wolf-Dieter Ludwig**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)




Schwerpunktpraxis Hämatologie Onkologie Berlin-Mitte

# Agenda

- **Infektion mit Sars-CoV-2: Pathophysiologie, angeborenes Immunsystem, klinische Manifestationen von COVID-19**
- „Repurposed Drugs“: Hydroxychloroquin, Lopinavir/Ritonavir, Remdesivir
- Rekonvaleszentenplasma, monoklonale Antikörper
- antiviral wirksame Arzneimittel (Molnupiravir, Nirmatrelvir plus Ritonavir)
- Was empfehlen die „evidenzbasierten“ Leitlinien (WHO, **COVRIIN**, AWMF)?
- in Deutschland zugelassene Impfstoffe (April 2022):
  - BNT 162b2 (Corminaty); mRNA1273 (Moderna);
  - ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria); Ad26.COVS.S; NVX-CoV2373;
  - (Nuvaxovid™ )
- Wirksamkeit, Sicherheit, Immunogenität
- ❖ Public Health Aspekte der COVID-19 Pandemie

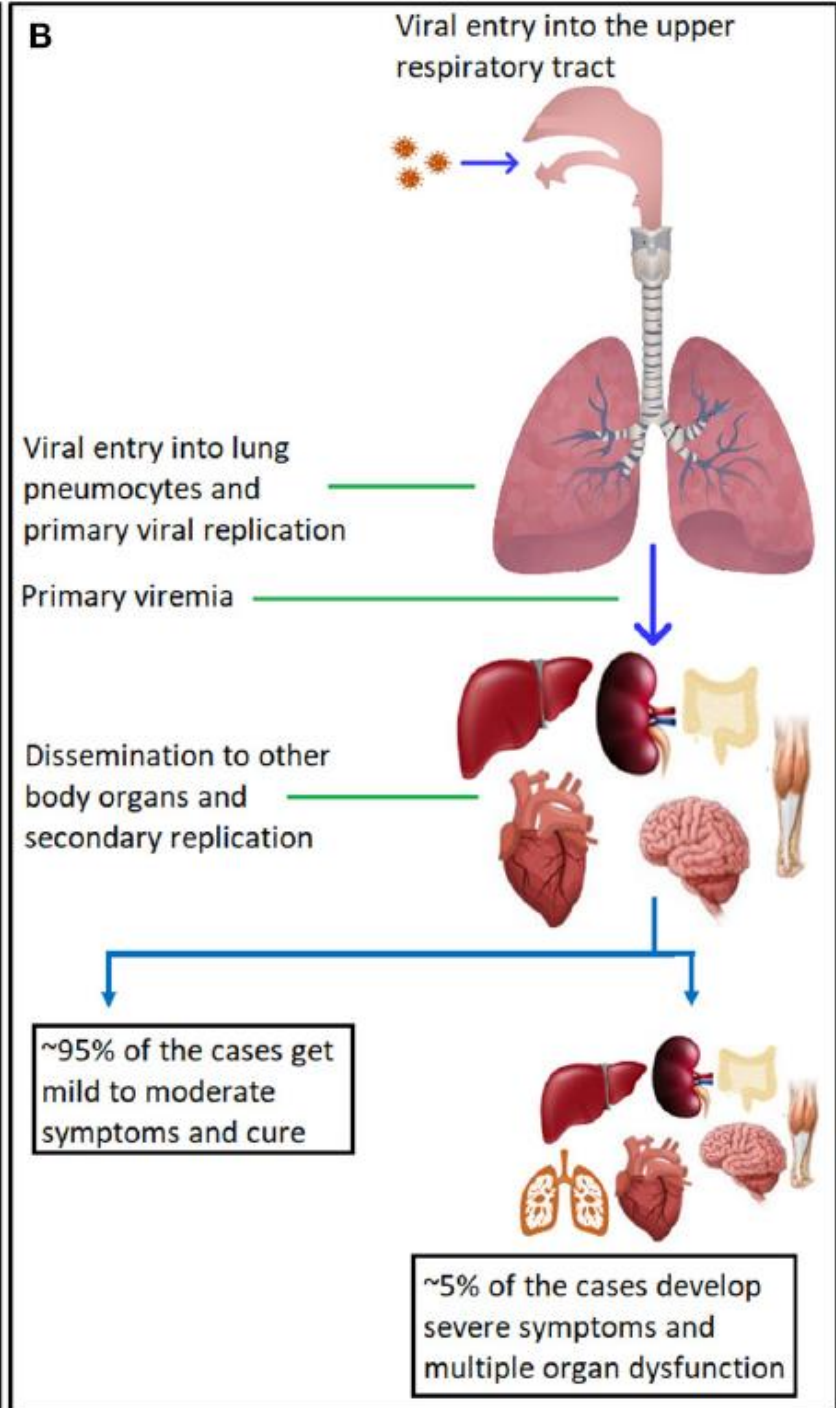
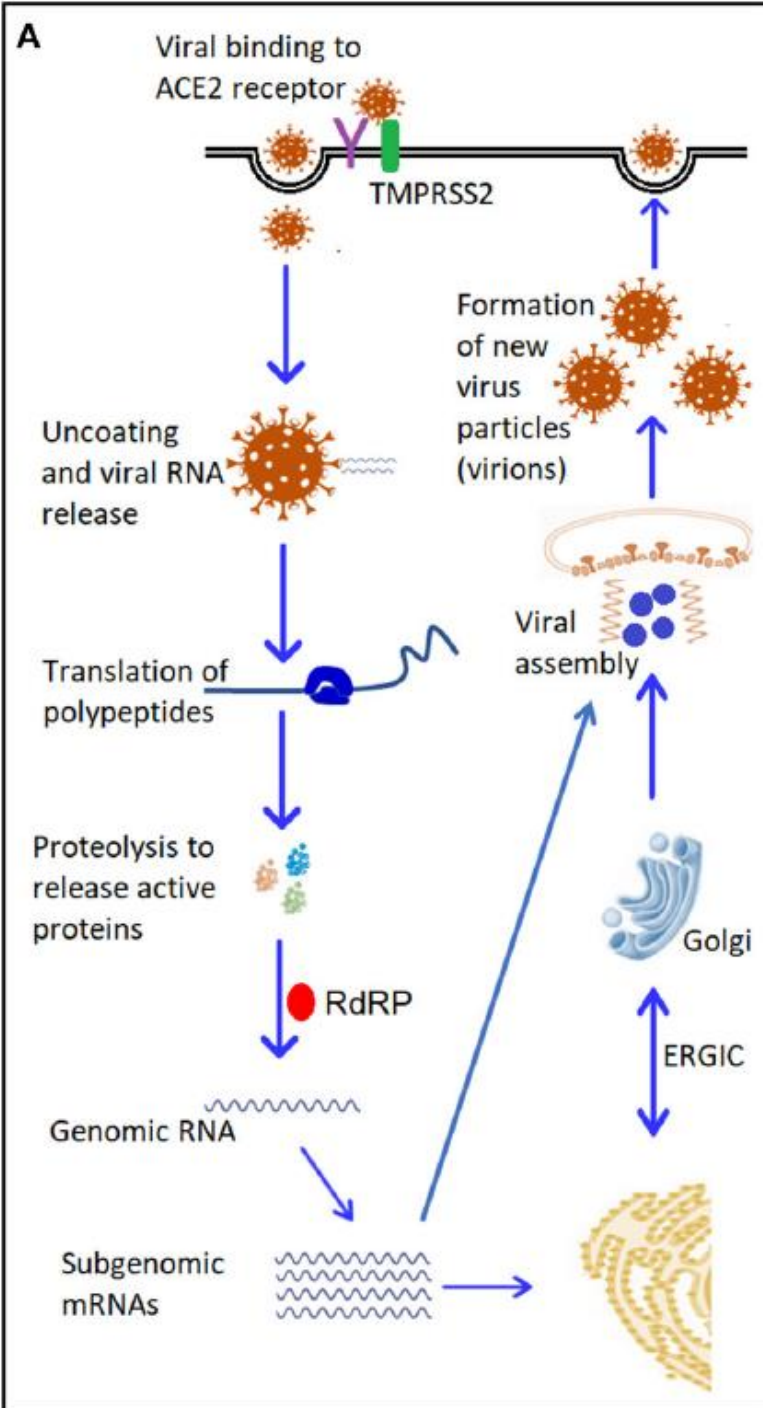


# Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2

Michael S. Diamond <sup>1,2,3,4</sup> and Thirumala-Devi Kanneganti <sup>5</sup> 

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)-2, continues to cause substantial morbidity and mortality. While most infections are mild, some patients experience severe and potentially fatal systemic inflammation, tissue damage, cytokine storm and acute respiratory distress syndrome. The innate immune system acts as the first line of defense, sensing the virus through pattern recognition receptors and activating inflammatory pathways that promote viral clearance. Here, we discuss innate immune processes involved in SARS-CoV-2 recognition and the resultant inflammation. Improved understanding of how the innate immune system detects and responds to SARS-CoV-2 will help identify targeted therapeutic modalities that mitigate severe disease and improve patient outcomes.

**potentially fatal systemic inflammation, tissue damage,  
cytokine storm, ARDS**



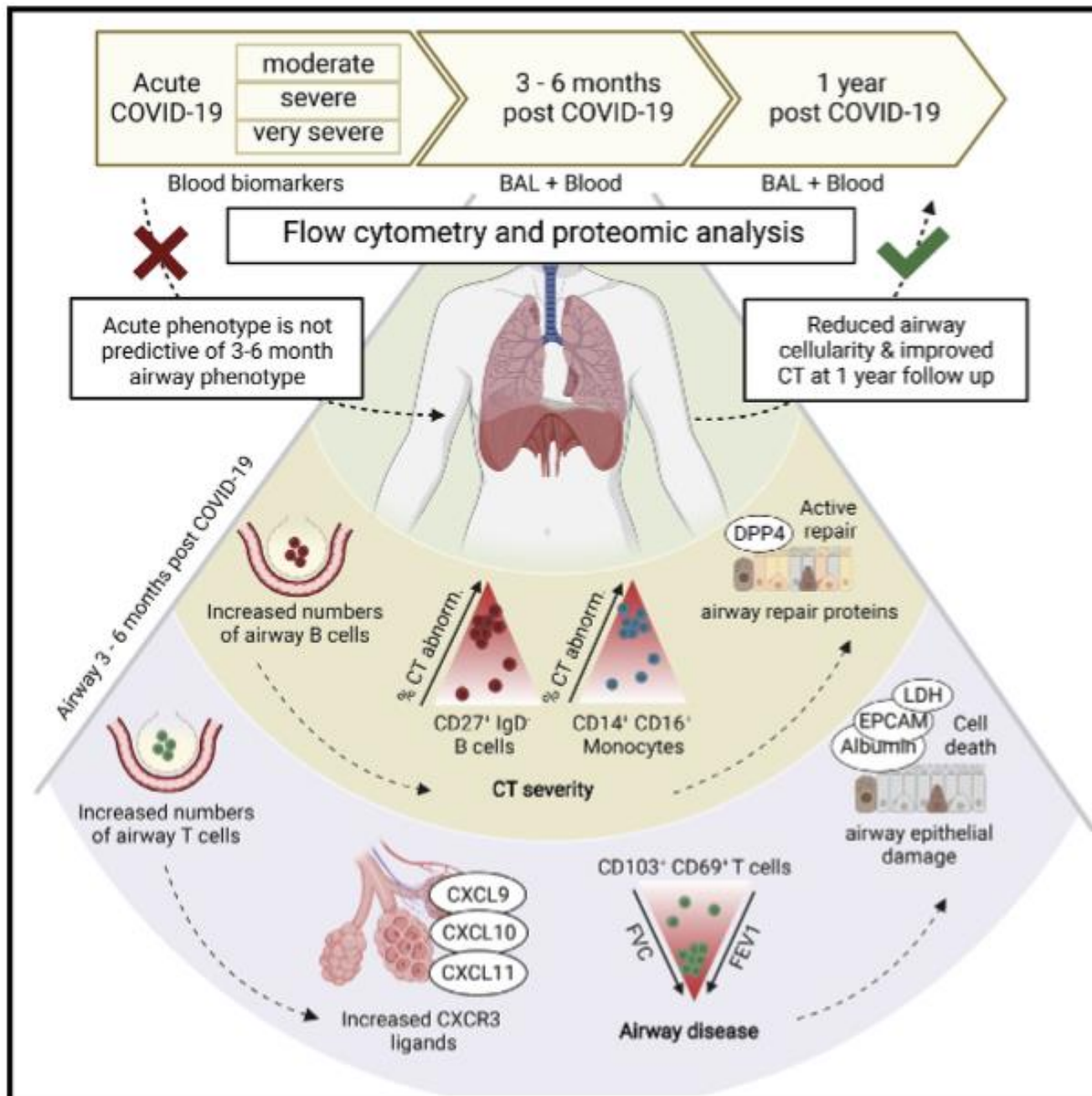
# **Immuno-proteomic profiling reveals aberrant immune cell regulation in the airways of individuals with ongoing post-COVID-19 respiratory disease**

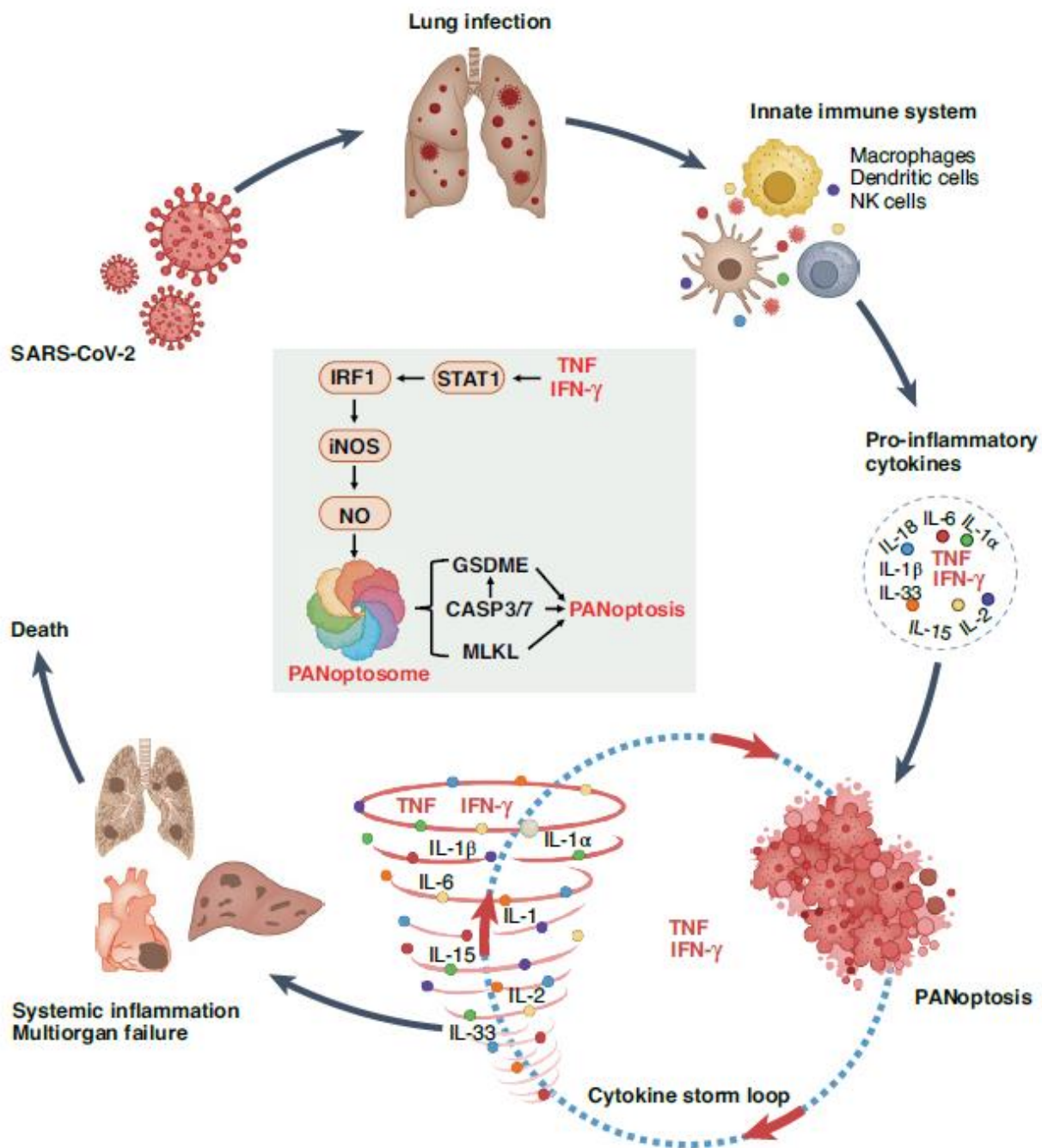
## **Highlights**

- **Post-COVID-19 airways, but not blood, show immune and proteomic changes**
- **Different post-COVID-19 lung abnormalities relate to distinct immunological features**
- **Increased BAL cytotoxic T cells are linked to epithelial damage and airway disease**
- **BAL myeloid and B cell numbers correlate with the degree of lung CT abnormality**



# Graphical abstract





**Fig. 4 | PANoptosis and cytokine storm during SARS-CoV-2 infection.**

### Lungs

Pneumonitis  
Pulmonary edema  
Dyspnea  
Hypoxemia  
ARDS



### Heart

Hypotension  
Arrhythmias  
Cardiomyopathy  
Ischemia  
Cardiogenic shock



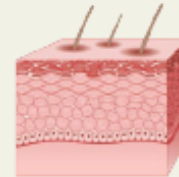
### Gastrointestinal system

Nausea  
Vomiting  
Diarrhea  
Abdominal pain  
Hemorrhage



### Skin

Urticaria  
Rash  
Edema  
Vesicles



### Nervous system

Confusion, delirium  
Dizziness  
Encephalopathy  
Anosmia  
Stroke



### Vascular-Lymphatic system

Cytopenia, coagulopathy  
Hyperferritinemia  
Increased CRP, D-dimer, cytokines  
Endothelial damage, hemorrhage

# Klinische Manifestationen COVID-19

### Liver

Hepatomegaly  
Elevated bilirubin  
Liver failure  
Increased AST, ALT, LDH



### Kidneys

Acute kidney injury  
Proteinuria  
Hematuria  
Kidney failure



### Constitutional symptoms

Fever  
Headache  
Fatigue  
Anorexia

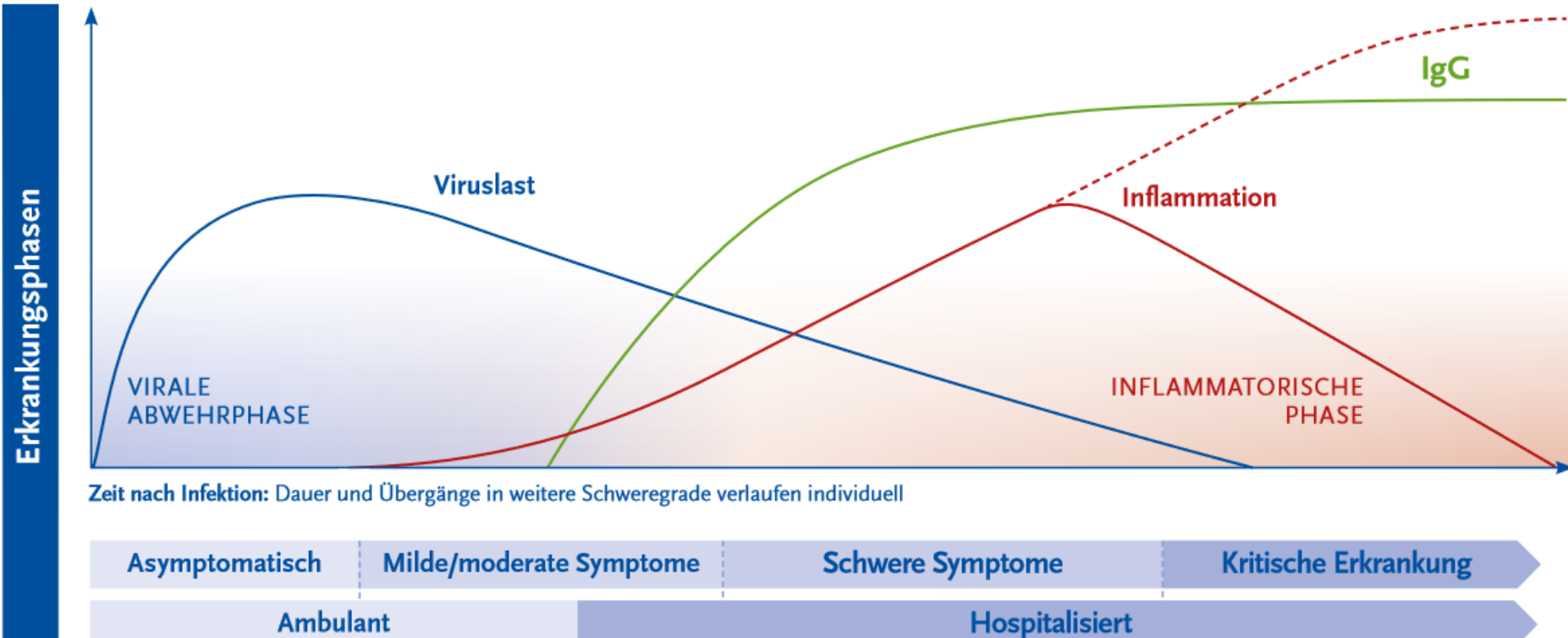
### Rheumatologic system

Vasculitis  
Arthritis  
Arthralgia

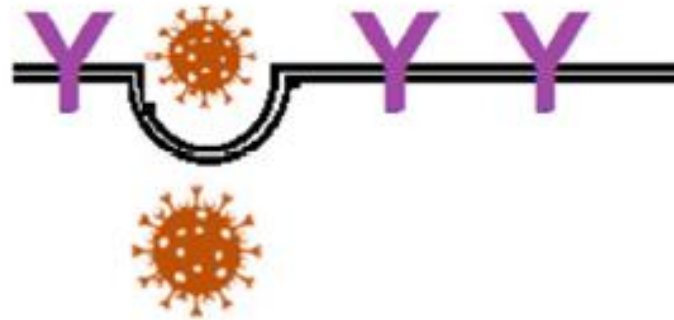


# COVID-19: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieempfehlungen nach Erkrankungsphase

Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte



B



↑ Proinflammatory cytokines  
↓ Antiinflammatory cytokines  
~ Cytokine storm syndrome  
↑ inflammatory action



← **Dexamethasone** effect

↑ Antiinflammatory cytokines  
↓ Proinflammatory cytokines  
↓ Inflammatory response

## A living WHO guideline on drugs for covid-19

Correspondence to: Francois Lamontagne, Université de Sherbrooke, 3001 12e avenue N, Sherbrooke, QC, Canada J1H 5N4  
Francois.Lamontagne@usherbrooke.ca

Additional material is published online only. To view please visit the journal online

Cite this as: *BMJ* 2020;370:m3379  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3379>

A living systematic review and network meta-analysis, supported by a prospective meta-analysis, with data from eight randomised trials (7184 participants) found that systemic corticosteroids probably reduce 28 day mortality in patients with critical covid-19 (moderate certainty evidence; 87 fewer deaths per 1000 patients (95% confidence interval 124 fewer to 41 fewer)), and also in those with severe disease (moderate certainty evidence; 67 fewer deaths per 1000 patients (100 fewer to 27 fewer)). In contrast, systemic corticosteroids may increase the risk of death in patients without severe covid-19 (low certainty evidence; absolute effect estimate 39 more per 1000 patients, (12 fewer to 107 more)). Systemic corticosteroids probably reduce the need for invasive mechanical ventilation, and harms are likely to be minor (indirect evidence).



## RAPID RECOMMENDATIONS

### A living WHO guideline on drugs for covid-19

#### ABSTRACT

#### CLINICAL QUESTION

What is the role of drug interventions in the treatment of patients with covid-19?

#### NEW RECOMMENDATION

Increased attention on ivermectin as a potential treatment for covid-19 triggered this recommendation. The panel made a recommendation against ivermectin in patients with covid-19 regardless of disease severity, except in the context of a clinical trial.

#### PRIOR RECOMMENDATIONS

(a) a strong recommendation against the use of hydroxychloroquine in patients with covid-19, regardless of disease severity; (b) a strong recommendation against the use of lopinavir-ritonavir in patients with covid-19, regardless of disease severity; (c) a strong recommendation for systemic corticosteroids in patients with severe and critical covid-19; (d) a conditional recommendation against systemic corticosteroids in patients with non-severe covid-19, and (e) a conditional recommendation against remdesivir in hospitalised patients with covid-19.

# Antiinflammatorische Therapie

## Dexamethason

Dos.: 6 mg/d i.v. oder p.o. einmal täglich\*  
Dauer: max. 10 Tage<sup>1</sup>

NW: typische bekannte Steroid-NW, Infektionen (insb. Pilzinfektionen), mäßige Leukozytose, Lymphopenie, Hyperglykämie, Magen-Darm-Ulcera, gastrointestinale Blutungen

### \*Dosierung in der Schwangerschaft

zwischen 23+5 und 34+0 SSW:

d1-d2: 2x 6 mg i.v.

d3-d10 6 mg p.o./i.v. (s.o.)

**keine intramuskulären Gaben wg.**

Blutungsrisiko unter Antikoagulation

Zugelassen ab O<sub>2</sub>-Pflichtigkeit bei  $\geq 12$  J und  $\geq 40$  kg<sup>2</sup>

Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie:

- ✓ **RECOVERY<sup>3</sup>**
  - Reduktion der 28-Tage-Mortalität
  - **Stärkster Benefit bei invasiver Beatmung**
  - **Benefit bei Therapiebeginn  $\geq 7$  Tage nach Symptombeginn**
  - Weniger ausgeprägte Senkung der Mortalität bei nicht-invasiver Beatmungstherapie oder low-flow Sauerstoff-Therapie
  - **Eventuell negativer Effekt bei Patienten ohne O<sub>2</sub>-Gabe**

Randomisierte, verblindete Studie:

- ✓ **COVID STEROID 2 Trial<sup>4</sup>:** COVID-19-Pat mit schwerer Hypoxämie (O<sub>2</sub> 10l/min, NIV, IV\* n=971) Dexamethason 12mg vs. Dexamethason 6mg, median 2 Tage nach Hospitalisierung
  - Primäre Endpunkt Tage ohne *life support* (IV, Katecholamine, extracorp. Nierenersatz-verfahren) an d28: 22vs 20,5; ohne signifikanten Unterschied
  - Sekundärer Endpunkt: Tage ohne *life support* an d90 84 vs 80; ohne signifikanten Unterschied
  - **Sekundärer Endpunkt: Tage Überleben und stat. Entlassung an d90: 61,5 vs. 48 (CI95% -1,3-9,5; p 0.09): kein signifikanter Unterschied, aber eindeutiger Trend für Dexamethason 12mg**

\*IV: Invasive Beatmung

- **Indiziert bei jeder Form einer neu aufgetretenen oder sich verschlechternden O<sub>2</sub>-Pflichtigkeit (auch Low-/High-Flow-Therapie, nichtinvasive und invasive Beatmung)**
- **Ein früherer Einsatz bringt wahrscheinlich keinen Vorteil und könnte sogar nachteilig sein**

- Koadministration von Remdesivir möglich
- Gabe von **Tocilizumab nur unter Dexamethason-Komedikation** (siehe dort)<sup>5,6</sup>
- Als **Komedikation zu JAK-Inhibitoren** sobald O<sub>2</sub>-Supplementation notwendig (siehe dort)<sup>7,8</sup>

- **Bei schwerer Hypoxämie (O<sub>2</sub> mind. 10l/min, NIV, IV) und fehlender Verfügbarkeit von Tocilizumab oder Baricitinib kann eine frühzeitige Verdoppelung der Dosierung (Dexamethason 12mg q24h) im Einzelfall vorteilhaft sein<sup>4</sup>**

- Die Beeinflussung der viralen Clearance ist unbekannt
- sorgfältige Beobachtung hinsichtlich Sekundärinfektionen

- **In der Schwangerschaft Zusatznutzen der antenatalen Steroidprophylaxe („Lungenreife“) zwischen 23+5 und 34+0 SSW**



# Agenda

---

- Infektion mit Sars-CoV-2: Pathophysiologie, angeborenes Immunsystem, klinische Manifestationen von COVID-19
- **„Repurposed Drugs“: Hydroxychloroquin, Lopinavir/Ritonavir, Remdesivir**
- **Rekonvaleszentenplasma, monoklonale Antikörper**
- antiviral wirksame Arzneimittel (Molnupiravir, Nirmatrelvir plus Ritonavir)
- Was empfehlen die „evidenzbasierten“ Leitlinien (WHO, **COVRIIN**, AWMF)?
- in Deutschland zugelassene Impfstoffe (April 2022):
  - BNT 162b2 (Corminaty); mRNA1273 (Moderna);
  - ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria); Ad26.COV2.S; NVX-CoV2373;
  - (Nuvaxovid™ )
- Wirksamkeit, Sicherheit, Immunogenität
- ❖ Public Health Aspekte der COVID-19 Pandemie

Minister Jens Spahn benötigt bis Montag Abend eine aktuelle Einschätzung der Therapieoptionen bei Coronapneumonie. Insbesondere auch zur Einschätzung von Remdesivir, Chloroquin, Kaletra, Favipiravir, sowie zur Indikationsstellung, Patienten, Beginn der Therapie usf. Studiendaten sind rar, daher ist Erfahrung und Empirie gefragt. Siehe unten Einschätzung aus Ministerium UK.

Sehr geehrte Mitglieder,

das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat sich mit einer dringenden Anfrage an die AkdÄ gewendet. Daher möchten wir Sie freundlich um Ihre kurzfristige Rückmeldung bzgl. der medikamentösen Therapieoptionen bei Covid-19-Patienten bitten. Gerne können Sie Ihre Einschätzung in Stichworten in die Tabelle unten eintragen (Literatur in der Anlage).

Wirkstoff	Indikationsstellung	Patientenpopulation	Beginn der Therapie	Ggf. Kommentar
Remdesivir				
Chloroquin				
Kaletra® (Lopinavir und Ritonavir)				
Favipiravir				



**März 2020**



**Bundesministerium  
für Gesundheit**

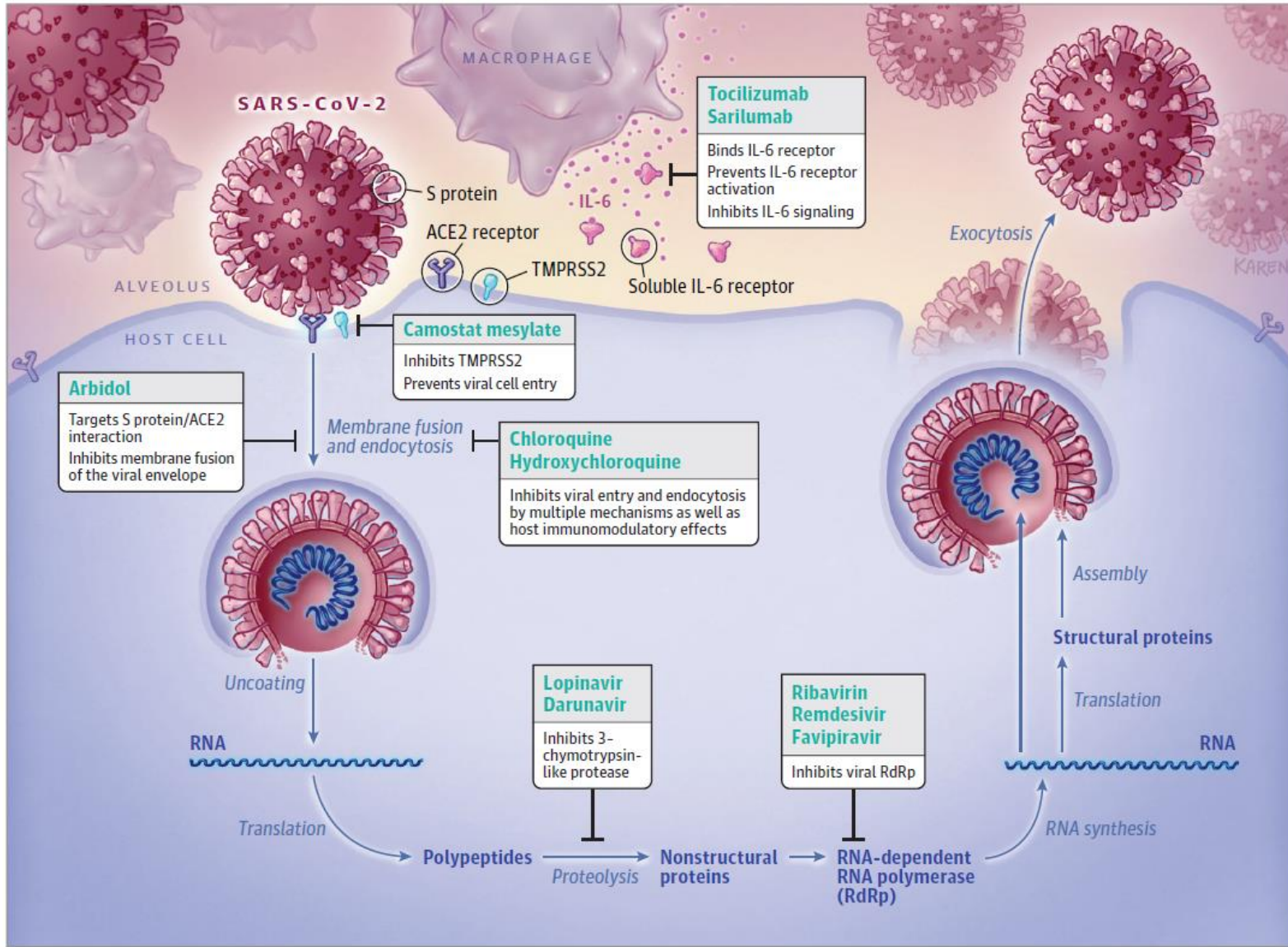
Bei einer COVID-19-Therapie mit Arzneimitteln handelt es sich daher um einen individuellen Heilversuch ohne klinische Wirksamkeitsnachweise. Der Einsatz sollte vorrangig bei schweren Verlaufsformen im Rahmen einer Einzelfallentscheidung erwogen werden. Es muss daher vor antiviraler Therapie als individueller Heilversuch eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. Aufgrund von Erfahrungen für andere antivirale Therapeutika kann auch bei COVID-19 angenommen werden, dass antiviral wirkende Arzneimittel besser wirken, wenn sie frühzeitig angewendet werden.

Bei den zentral beschafften Arzneimitteln handelt es sich um solche, die nach der derzeitigen Einschätzung von Experten eine Option zur Therapie von COVID-19 darstellen. Das Arzneimittel Kaletra® und chloroquinhaltiger Arzneimittel sind in Deutschland, die Arzneimittel Avigan® und Foipan® in Japan in anderen Indikationen zugelassen, ihr Sicherheitsprofil ist entsprechend bekannt.

# Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

## A Review

James M. Sanders, PhD, PharmD; Marguerite L. Monogue, PharmD; Tomasz Z. Jodlowski, PharmD; James B. Cutrell, MD



## AkdÄ Stellungnahme zu COVID-19 und Arzneimitteln (23.03.2020)

### Alte und neue Wirkstoffe als Behandlungs-Optionen für COVID-19

„Das Fazit dieses Kommentars sei ausnahmsweise vorausgeschickt, nicht zuletzt, um die täglichen Sensationsmeldungen vor allem in den allgemeinen Medien zu relativieren bzw. zu konterkarieren“.

***Es gibt derzeit keine Daten, die die Aufnahme irgendeiner Arzneimittel-Option in klinische Algorithmen außerhalb von Studien, wie sie aus einigen Ländern berichtet werden, rechtfertigen würden“.***



# BMJ Open Adverse effects of remdesivir, hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir when used for COVID-19: systematic review and meta-analysis of randomised trials

**Discussion** Hydroxychloroquine probably increases the risk of diarrhoea and nausea and/or vomiting and may increase the risk of cardiac toxicity and cognitive dysfunction/delirium. Lopinavir/ritonavir may increase the risk of diarrhoea and nausea and/or vomiting. Remdesivir may have no important effect on risk of acute kidney injury or cognitive dysfunction/delirium. These findings provide important information to support the development of evidence-based management strategies for patients with COVID-19.

**To cite:** Izcovich A, Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, *et al.* Adverse effects of remdesivir, hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir when used for COVID-19: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open* 2022;**12**:e048502. doi:10.1136/bmjopen-2020-048502

# Außer Spesen nichts gewesen?

## Eine Bilanz der bisherigen Therapieforschung zu COVID-19

Die AVP-Redaktion weist auf einen aktuellen Artikel in *Prescrire International* hin, in dem die aktuellen Behandlungsoptionen für COVID-19 sachlich-kritisch kommentiert werden (1). Er kommt nicht zu einem wirklich optimistischen Ergebnis.

Ohne Zweifel ist viel passiert in der Behandlung von Patienten mit COVID-19. Die eher zurückhaltende als proaktive Entscheidung zur invasiven Beatmung, Kortikosteroide (v. a. Dexamethason) bei schwerwiegendem Verlauf der Erkrankung, sorgfältige Beobachtung der Gerinnungsparameter mit frühem Einsatz von Heparin-Präparaten: All dies hat das Behandlungsergebnis der Patienten mit COVID-19 deutlich verbessert.

Doch an spezifischen therapeutischen Prinzipien mangelt es nach wie vor. In der frühen Erkrankungsphase insbesondere an Wirkstoffen oder Maßnahmen, die den Übergang von der milden-moderaten Verlaufsform in kritische Zustände verhindern. Hier steht die Suche nach antiviralen Medikamenten im Vordergrund. Bei fortgeschrittener Erkrankung ruht der Fokus auf Wirkstoffen zur Modulierung der Immunantwort des Körpers. Diese kann sich im ungünstigen Fall gegen körpereigene Strukturen richten und so zur Verschlechterung des klinischen Zustandes beitragen.

Mühlbauer, B.

### Literatur

- 1 Covid-19: a recap of treatment options. *Prescrire Int* 2021; 30: 73-75.



# Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis

## READERS' NOTE

This article is a living systematic review that will be updated to reflect emerging evidence. Updates may occur for up to two years from the date of original publication. This version is the second update of the original article published on 30 July 2020 (BMJ 2020;370:m2980), and previous versions can be found as data supplements. When citing this paper please consider adding the version number and date of access for clarity.

## PRIOR RECOMMENDATIONS

(a) a strong recommendation against the use of hydroxychloroquine in patients with covid-19, regardless of disease severity; (b) a strong recommendation against the use of lopinavir-ritonavir in patients with covid-19, regardless of disease severity; (c) a strong recommendation for systemic corticosteroids in patients with severe and critical covid-19; (d) a conditional recommendation against systemic corticosteroids in patients with non-severe covid-19, and (e) a conditional recommendation against remdesivir in hospitalised patients with covid-19.



# **schwerer/kritischer Verlauf von COVID-19 (in WHO-Leitlinien)**

**schwerer Verlauf:** Sauerstoffsättigung  $< 91\%$  bei Raumluft,  
Hinweis für eine Pneumonie bzw. schwere Atemnot  
*bei Erwachsenen:*

- Nutzung akzessorischer Muskeln
- Unfähigkeit, komplette Sätze zu artikulieren
- Atemfrequenz  $> 30$ /Minute)

## **kritischer Verlauf:**

ARDS, Sepsis bzw. andere Parameter,  
die eine mechanischen Beatmung erfordern (invasiv oder nicht-invasiv)  
bzw. Behandlung mit Vasopressoren (Blutdruck anheben)



## Recommendation 1

# Dexamethason bei „severe disease“

Usual supportive care

Strong

Weak

or

Corticosteroids

Weak

Strong



Patients with **severe** and **critical** covid-19



We recommend corticosteroids



### Evidence profile

Favours usual supportive care

No important difference

Favours corticosteroids

#### Within 28 days

	Events per 1000 people		Evidence quality
Mortality with critical illness	415	87 fewer	★★★★ Moderate
Mortality with severe illness	334	67 fewer	★★★★ Moderate

#### Serious adverse events

	Events per 1000 people		Evidence quality
Gastrointestinal bleeding	48	No important difference	★★★★ Low
Super-infections	186	No important difference	★★★★ Low
Hyperglycaemia	286	46 fewer	★★★★ Moderate
Neuromuscular weakness	69	No important difference	★★★★ Low
Neuropsychiatric effects	35	No important difference	★★★★ Low

#### Not measured

Time to symptom resolution	Unknown
Duration of intensive care unit stay	Unknown
Duration of mechanical ventilation	Unknown

Severely ill

▶ See all outcomes

MAGIC app

Critically ill

▶ See all outcomes

MAGIC app



# Agenda

- Infektion mit Sars-CoV-2: Pathophysiologie, angeborenes Immunsystem, klinische Manifestationen von COVID-19
- „Repurposed Drugs“: Hydroxychloroquin, Lopinavir/Ritonavir, Remdesivir
- **Rekonvaleszentenplasma, monoklonale Antikörper**
- **antiviral wirksame Arzneimittel (Molnupiravir, Nirmatrelvir plus Ritonavir)**
- **Was empfehlen die „evidenzbasierten“ Leitlinien (WHO, COVRIIN, AWMF)?**
- in Deutschland zugelassene Impfstoffe (April 2022):
  - BNT 162b2 (Corminaty); mRNA1273 (Moderna);
  - ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria); Ad26.COVS.S; NVX-CoV2373;
  - (Nuvaxovid™ )
- Wirksamkeit, Sicherheit, Immunogenität
- ❖ Public Health Aspekte der COVID-19 Pandemie

For help on how to get the results you want, see our [search tips](#).

## Categories

- Human (8334)
- Veterinary (1172)
- Herbal (130)

9529 results

KEYWORD COVID-19 treatments

Sort by Relevance



Share

# Treatments and vaccines for COVID-19

## Table of contents

- [In this section](#)
- [Press briefings](#)

**Medicines authorised in the European Union (EU) to treat or prevent COVID-19, following a scientific evaluation by the European Medicines Agency (EMA). It provides details on the other potential treatments and vaccines that EMA is evaluating or has provided support to during research and development.**

## In this section

### COVID-19 vaccines

COVID-19 vaccines under investigation, evaluation and authorised for use in the EU

### COVID-19 treatments

COVID-19 treatments under investigation, evaluation and authorised for use in the EU



## Currently under rolling review

No treatments currently under rolling review



## Marketing authorisation application submitted

- **Lagevrio**  
(molnupiravir)
- **Olumiant**  
(baricitinib)\*



## Authorised for use in the European Union

- **Evusheld**  
(tixagevimab / cilgavimab)
- **Kineret**  
(anakinra)\*
- **Paxlovid**  
(PF-07321332 / ritonavir)
- **Regkirona**  
(regdanvimab)
- **RoActemra**  
(tocilizumab)\*
- **Ronapreve**  
(casirivimab / imdevimab)
- **Veklury**  
(remdesivir)
- **Xevudy**  
(sotrovimab)

Advice to Member States on treatments that are not yet authorised specifically for patients with COVID-19:

- **Lagevrio** (molnupiravir)



The New York Times

# Coronavirus Drug and Treatment Tracker

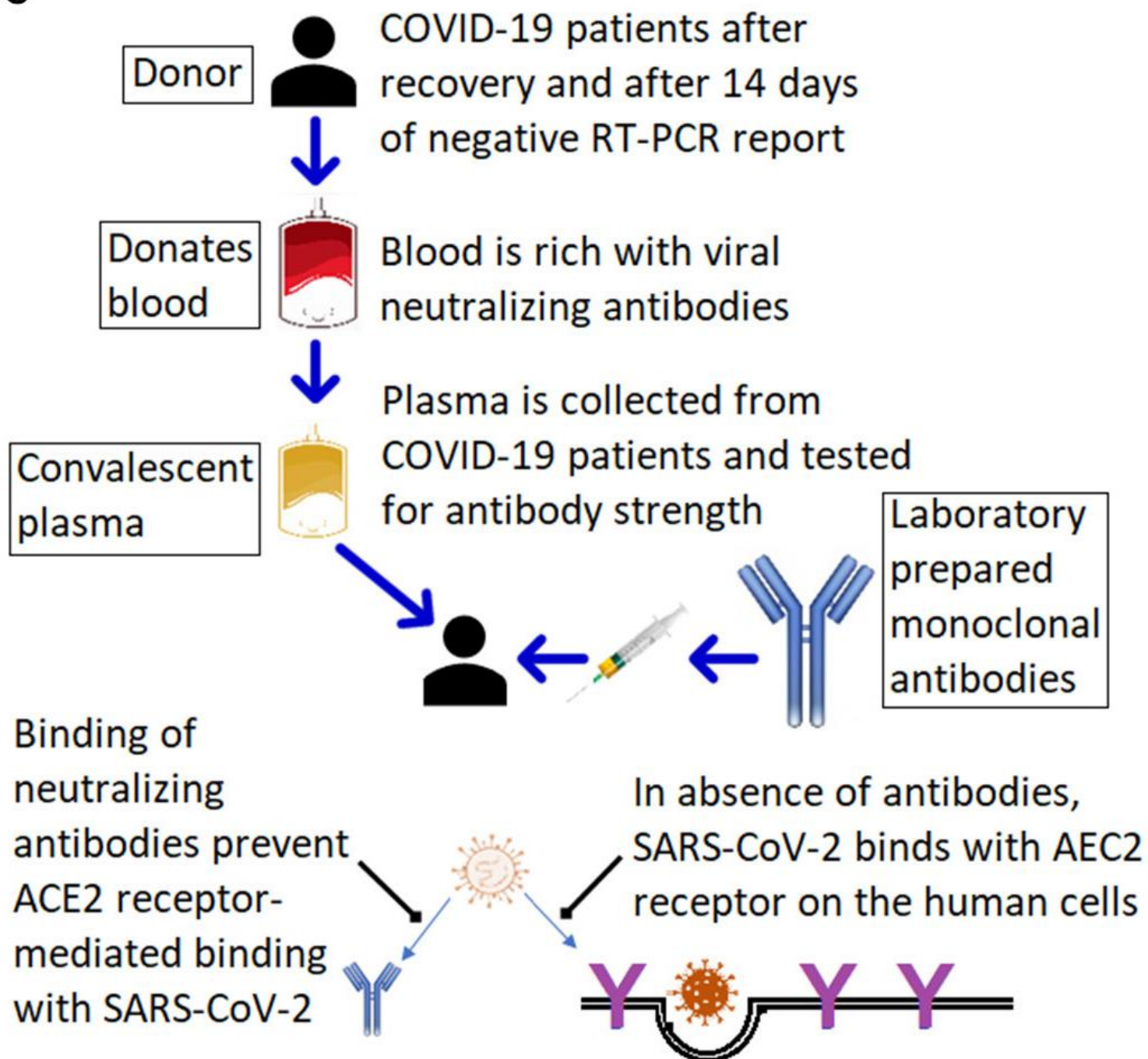
By [Carl Zimmer](#), [Katherine J. Wu](#), [Jonathan Corum](#) and Matthew Kristoffersen Updated April 5, 2022

We are following **35 coronavirus treatments** for effectiveness and safety:



Below is an updated list of **35 of the most talked-about drugs and treatments for Covid-19**. For each entry, we review the evidence for or against its use, based on published scientific findings and consultation with experts.

<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-drugs-treatments.html>

**C**



# Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19

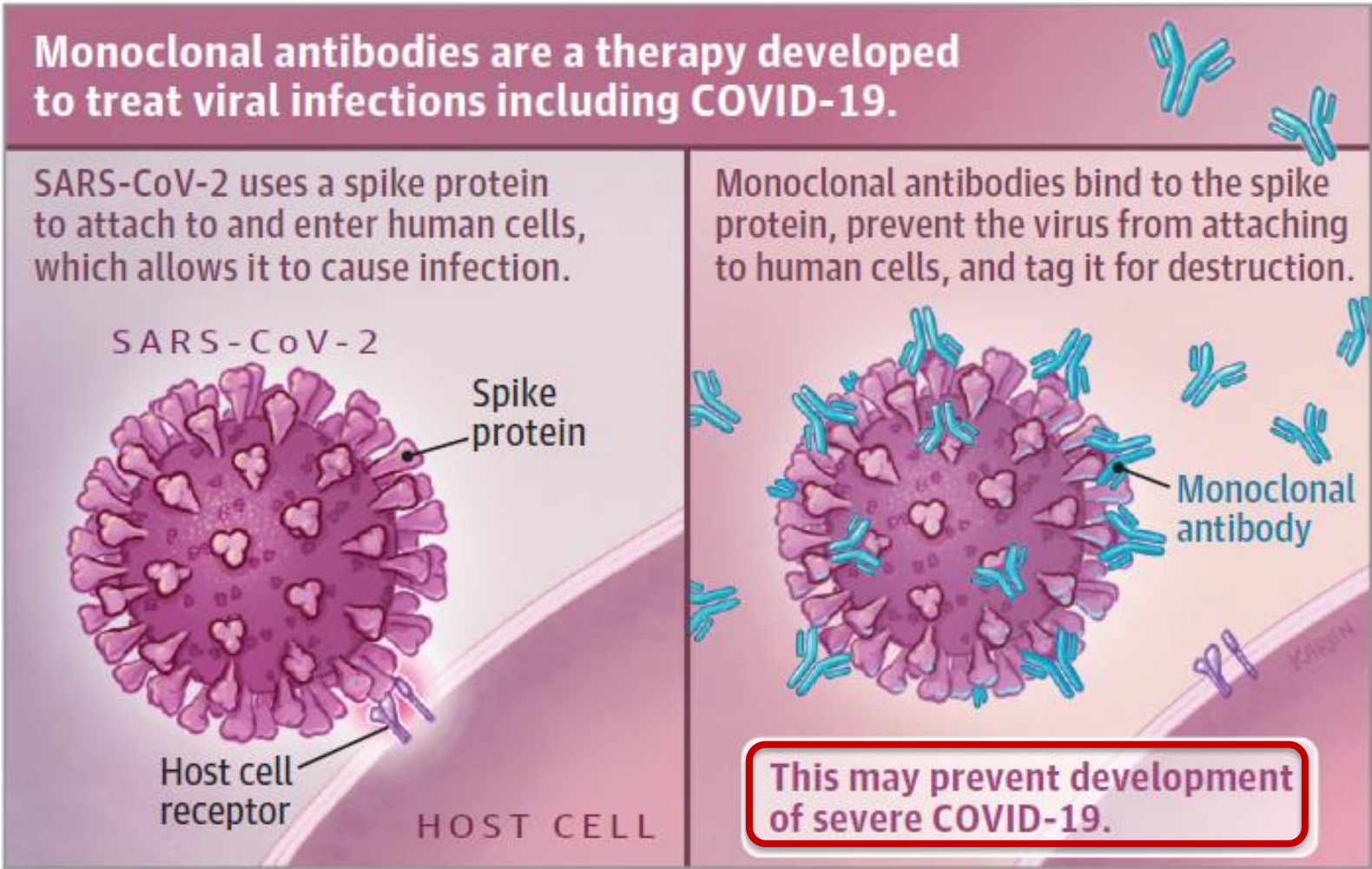
## A Randomized Clinical Trial

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** Open-label, multicenter, randomized clinical trial performed in 7 medical centers in Wuhan, China, from February 14, 2020, to April 1, 2020, with final follow-up April 28, 2020. The trial included 103 participants with laboratory-confirmed COVID-19 that was severe (respiratory distress and/or hypoxemia) or life-threatening (shock, organ failure, or requiring mechanical ventilation). The trial was terminated early after 103 of a planned 200 patients were enrolled.

**CONCLUSION AND RELEVANCE** Among patients with severe or life-threatening COVID-19, convalescent plasma therapy added to standard treatment, compared with standard treatment alone, did not result in a statistically significant improvement in time to clinical improvement within 28 days. Interpretation is limited by early termination of the trial, which may have been underpowered to detect a clinically important difference.

# Monoclonal Antibodies for COVID-19

**Monoclonal antibodies**, designed to mimic the body's natural immune response, are available as treatment for COVID-19 for patients at high risk of progression to severe disease.





## Currently under rolling review

No treatments currently under rolling review



## Marketing authorisation application submitted

- **Lagevrio**  
(molnupiravir)
- **Olumiant**  
(baricitinib)\*



## Authorised for use in the European Union

- **Evusheld**  
(tixagevimab / cilgavimab)
- **Kineret**  
(anakinra)\*
- **Paxlovid**  
(PF-07321332 / ritonavir)
- **Regkirona**  
(regdanvimab)
- **RoActemra**  
(tocilizumab)\*
- **Ronapreve**  
(casirivimab / imdevimab)
- **Veklury**  
(remdesivir)
- **Xevudy**  
(sotrovimab)

Advice to Member States on treatments that are not yet authorised specifically for patients with COVID-19:

- **Lagevrio** (molnupiravir)

# Monoclonal Antibodies for COVID-19 Preexposure Prophylaxis Can't Come Fast Enough for Some People

Rita Rubin, MA

JAMA Published online October 27, 2021

Medical News & Perspectives | QUICK UPTAKES

## Questions Remain About Who Will Get Monoclonal Antibodies for COVID-19 Preexposure Prophylaxis

Rita Rubin, MA

JAMA Published online December 29, 2021



AstraZeneca

### The Omicron Wrinkle

Whether monoclonal antibodies can fend off Omicron remains to be seen, since clinical trials took place before the new SARS-CoV-2 variant was first reported November 24 and deemed a variant of concern by the World Health Organization and the US within a week.



**Monoklonale neutralisierende Antikörper (mAB)**

bei maximal  $\leq 5-7$  Tagen seit Symptombeginn oder seit vermutetem Infektionszeitpunkt; Wahl nach Wirksamkeit gegen nachgewiesene oder wahrscheinliche Virusvariante (entsprechend lokaler Epidemiologie)

ODER

**Virustatikum: Remdesivir oder Nirmatrelvir/ Ritonavir oder Molnupiravir**

bei maximal  $\leq 5-7$  Tagen seit Symptombeginn oder seit vermutetem Infektionszeitpunkt; Wahl je nach klinischer Situation, Kontraindikationen, Komedikation

In ausgewählten klinischen Situationen Kombinationstherapie erwägen

Low-Flow-O<sub>2</sub>    High-Flow-O<sub>2</sub>/NIV    Beatmung +/-    ECMO

Bauchlage ab O<sub>2</sub>-Pflichtigkeit

Dexamethason ab O<sub>2</sub>-Pflichtigkeit

**Baricitinib** im zeitlichen Verlauf vor Tocilizumab erwägen. Bei hoher entzündlicher Aktivität und schnellem Progress eher Tocilizumab erwägen

**Tocilizumab** bei Hyperinflammation (CRP  $\geq 75$  mg/l), rapider klinischer Verschlechterung, + Dexamethason

Keine parallele Gabe, Wechsel von Baricitinib auf Tocilizumab bei Verschlechterung möglich

**Grundsätzlich prophylaktische Antikoagulation mit Heparinen (NMH/UFH)** während des stationären Aufenthaltes sofern keine Indikation für therapeutische Antikoagulation

**Erweiterte therapeutische Antikoagulation mit Heparinen (NMH/UFH) möglich**  
Zur spezifischen COVID-19-Therapie frühzeitig bei Non-ICU-Patienten ohne Kontraindikationen erwägen, v. a. bei Hochrisiko für VTE

**Remdesivir**  
in der Frühphase bei Low-Flow-O<sub>2</sub>-Bedarf, Symptome  $\leq 7$  Tage

**Monoklonale neutralisierende Antikörper** bei seronegativen Patienten (anti-Spike-AK)



## Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante

**Autoren:** Fachgruppe COVRIIN am Robert-Koch-Institut ([COVRIIN@rki.de](mailto:COVRIIN@rki.de))

Zu der Wirksamkeit der einzelnen neutralisierenden monoklonalen Antikörper (mAb) liegen in-vitro Untersuchungen vor. Die tatsächliche klinische Wirksamkeit der Antikörper kann von den in-vitro Daten abweichen.

Bei **immundefizienten Patientinnen und Patienten** (durch Grunderkrankung und/oder medikamentöse Immunsuppression) sowie **ungeimpften oder unvollständig geimpften immunkompetenten Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf** wird bei geeignetem klinischem Setting eine **Therapie mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern** empfohlen, insofern diese gegen die **aktuell vorherrschende Virusvariante als wirksam bewertet werden**.

Bei **immundefizienten Patientinnen und Patienten mit nachgewiesenem oder vermutetem unzureichenden Impfansprechen** wird eine Prophylaxe im Sinne einer **Prä-Expositionsprophylaxe mit Kombination aus zwei neutralisierenden monoklonalen Antikörpern** indiziert.

Die Details zu der Empfehlung der FG COVRIIN zum Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper sind in dem Dokument „Therapieübersicht bei COVID-19“ ([Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN am Robert Koch-Institut \(rki.de\)](#)) sowie „Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion“ ([Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion \(rki.de\)](#)) zu finden.

Bei der Wahl der monoklonalen Antikörper für die Therapie oder Prophylaxe sind die **aktuelle epidemiologische Lage** ([RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Wochenberichte zu COVID-19](#)) und die **Wirksamkeit gegen die einzelnen Virusvarianten** zu berücksichtigen.

**Die Durchführung einer Mutationsanalyse erscheint sehr sinnvoll**, insbesondere bei Reinfektionen sowie Infektionen bei Geimpften. Das Abwarten der Ergebnisse der Mutationsanalyse **soll aber die Therapieeinleitung nicht verzögern**. Bei noch nicht vorliegender Mutationsanalyse soll die Wahl der Kombinationstherapie nach der aktuellen epidemiologischen Situation gerichtet werden.

Sollten 1-2 Wochen nach der therapeutischen Antikörpergabe kein Abfall der Viruslast oder - nach vorübergehendem Ansprechen- ein relevanter Anstieg beobachtet werden, ist eine Sequenzierung dringend anzuraten.

# Visual summary of recommendation

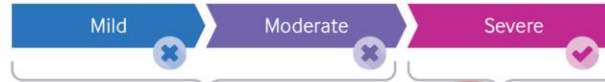


## Population

This recommendation applies only to people with these characteristics:



### Disease severity



### Does not apply to:

- ✗ Patients with mild or moderate covid-19
- ✗ Pediatric patients

**Applies to people with at least one of:**

- ✓ Respiratory rate >30
- ✓ Respiratory distress
- ✓ SpO<sub>2</sub> <94% on room air
- ✓ Requires intensive care admission

### ⚠ Resource limited settings

Remdesivir is a new drug with uncertain benefits and undetermined cost-effectiveness, not yet approved for marketing or reimbursed for use in many countries. The significant opportunity costs and potential to exacerbate existing health inequities in resource-limited settings may well justify policy decisions not to offer remdesivir to patients until more conclusive evidence is available

## Recommendation 1



**Usual supportive care**  
No remdesivir

Strong ← Weak

or

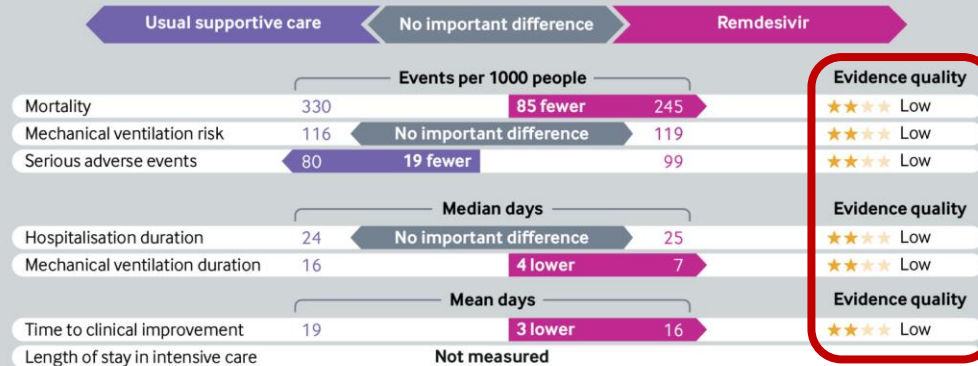
**Remdesivir**  
100 mg intravenously daily for 5-10 days



Weak → Strong

We suggest remdesivir rather than no remdesivir in patients with severe covid-19

## Evidence profile



## Usual supportive care

Strong

Weak

or

## Remdesivir

Weak

Strong



Patients with non-severe covid-19

We suggest treatment with remdesivir, for those at highest risk of hospital admission

## Suggested regimen

### Remdesivir

200 mg

Intravenous

On the first day

Then

### Remdesivir

100 mg

Intravenous

Daily for 5-10 days

## Conditions for use of treatment

The panel recommended that molnupiravir should be reserved for those at a risk above 10% of being admitted to hospital with covid-19

Typical characteristics of people at high risk include:

Lack of vaccination

Immunodeficiency

Older people

Chronic diseases

## Key practical issues

Administration via intravenous infusion

Optimal timing, duration and dosing remain unclear

Not a significant inducer or inhibitor of CYP enzymes but should be monitored when co-administrated with strong inducers or inhibitors

May be relatively costly, and there may be limited availability



## Evidence profile | Remdesivir | Patients with non-severe covid-19

Favours supportive care

No important difference

Favours remdesivir

	Events per 1000 people		Evidence quality
Mortality	6	2 fewer	4 ★★☆☆ Low
Mechanical ventilation	8	5 fewer	3 ★☆☆☆ Very low
Admission to hospital (risk in trials)	35	26 fewer	9 ★★★★★ Moderate
Admission to hospital (higher risk)	60	44 fewer	16 ★★★★★ Moderate
Admission to hospital (highest risk)	100	73 fewer	27 ★★★★★ Moderate
Serious adverse events	0	No important difference	9 ★★★★★ Moderate
	Days (mean)		Evidence quality
Time to symptom resolution	9.0	No important difference	7.2 ★☆☆☆ Very low

## Values and preferences

The panel inferred that almost all well informed patients with a low risk of hospital admission would decline remdesivir, and only those at highest risk would choose to receive treatment.



## Recommendation 2



Randomised controlled trials examining remdesivir in patients with covid-19 should continue pending further data



Further information is necessary to raise the quality of evidence for all outcomes



Further information is required to identify subgroups of covid-19 patients that are more or less likely to benefit from therapy

### Need for further evidence

We place a high value on ensuring that, ultimately, high quality evidence will be available regarding the impact of remdesivir on all critical outcomes. This is necessary to ensure that we will be able to make wise decisions regarding the relative merits of emerging treatments. For example, establishing the magnitude of impact (if any) of remdesivir on mortality will be crucial



## Remdesivir

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Remdesivir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt sich für die Studienpopulation ein positiver Effekt von Remdesivir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von COVID-19.

Wie oben beschrieben gilt die folgende Aussage zum Zusatznutzen ausschließlich für ungeimpfte Patientinnen und Patienten. Für geimpfte Patientinnen und Patienten liegen keine Daten vor und ein Evidenztransfer ist aufgrund der beschriebenen Unterschiede bei der Immunantwort in Abhängigkeit vom Impfstatus nicht möglich.

Für ungeimpfte Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Remdesivir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.



# Helen Salisbury: Are antivirals a covid-19 game changer?

Helen Salisbury *GP*

When these antiviral medicines were first unveiled there was a big fanfare, with the term “game changer” appearing in numerous headlines. The reality so far has been more modest. For the individual patients who are eligible these medicines may indeed be life saving, but unless easier access to both testing and tablets is proposed, it seems likely that their impact will continue to be limited.

We may be waiting for a long time before a technical breakthrough renders covid-19 harmless. In the meantime, please can we do the things that we know will reduce the burden of infection: increase vaccine coverage to include children, wear high quality masks indoors, and clean up the air we breathe.<sup>2</sup>

# Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients

A. Jayk Bernal, M.M. Gomes da Silva, D.B. Musungaie, E. Kovalchuk, A. Gonzalez, V. Delos Reyes, A. Martín-Quiros, Y. Caraco, A. Williams-Diaz, M.L. Brown, J. Du, A. Pedley, C. Assaid, J. Strizki, J.A. Grobler, H.H. Shamsuddin, R. Tipping, H. Wan, A. Paschke, J.R. Butterson, M.G. Johnson, and C. De Anda, for the MOVE-OUT Study Group\*

## CONCLUSIONS

Early treatment with molnupiravir reduced the risk of hospitalization or death in at-risk, unvaccinated adults with Covid-19. (Funded by Merck Sharp and Dohme; MOVE-OUT ClinicalTrials.gov number, NCT04575597.)

N ENGL J MED 386;6 NEJM.ORG FEBRUARY 10, 2022

# Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19

Jennifer Hammond, Ph.D., Heidi Leister-Tebbe, B.S.N., Annie Gardner, M.P.H., M.S.P.T., Paula Abreu, Ph.D., Weihang Bao, Ph.D., Wayne Wisemandle, M.A., MaryLynn Baniecki, Ph.D., Victoria M. Hendrick, B.Sc., Bharat Damle, Ph.D., Abraham Simón-Campos, M.D., Rienk Pypstra, M.D., and James M. Rusnak, M.D., Ph.D., for the EPIC-HR Investigators\*

## CONCLUSIONS

Treatment of symptomatic Covid-19 with nirmatrelvir plus ritonavir resulted in a risk of progression to severe Covid-19 that was 89% lower than the risk with placebo, without evident safety concerns. (Supported by Pfizer; ClinicalTrials.gov number, NCT04960202.)

This article was published on February 16, 2022, at NEJM.org.

Wahrscheinlich gegen Omicron-Variante wirksam (*in vitro* Daten)<sup>3</sup>

## Molnupiravir (Lagevrio®)<sup>1</sup>

Dos.: 800mg q12h p.o.<sup>1,2</sup>

Dauer: 5 Tage<sup>1,2</sup>

NW: Diarrhöe, Übelkeit, Schwindel, Cephalgien, Thrombopenien, Leberschädigung

KI: Schwangerschaft/Stillzeit, GFR <30ml/min, Neutrophile <500/ $\mu$ l, Thrombozyten <100.000/ $\mu$ l<sup>1,2</sup>

WW: bisher keine Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bekannt

Wahrscheinlich gegen Omicron-Variante wirksam (*in vitro* Daten)<sup>3</sup>

Keine Zulassung  
*individueller Heilversuch*

Empfehlung der EMA:  
Therapie von  
Erwachsenen mit **milder bis max. moderater COVID-19-Erkrankung mit Risiko für einen schweren Verlauf** (ohne zusätzliche O<sub>2</sub>-Supplementation) **innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn.**<sup>1,4</sup>

Nach Vorgaben von BMG:  
Einsatz bei ambulanten Patienten oder Patienten, die unabhängig von COVID-19 hospitalisiert sind (z.B. bei nosokomialer Infektion), keinen zusätzlichen Sauerstoffbedarf haben und Risiko für einen schweren Verlauf aufweisen

Randomisierte, placebokontrollierte Studien bei ambulanten COVID19-Pat.:

- ✓ **MOVE-OUT:** ambulante, ungeimpfte COVID19-Pat  $\geq 18$  Jahre, Symptome: WHO-Scale 1-4; **5 Tage nach Symptombeginn;** mit  $\geq 1$  Risikofaktor für schweren COVID19-Verlauf (n=1433) Molnupiravir 2x800mg p.o. für 5 Tage vs. Placebo (1:1)<sup>2</sup>
  - Häufigster Risikofaktor: BMI  $\geq 30\text{kg/m}^2$ ; medianes Alter 43 Jahre, >51% Frauen
  - Prim. Endpunkt: **Hospitalisierung- oder Sterberate (*any cause*) bis d29: sign. Unterschied (6,9% vs. 9,7%; NNT\* 36, RRR 30%)**
  - Benefit bei seronegativen Patienten
  - Sek. Endpunkte: **schnellere Symptomlinderung und Reduktion der Viruslast in Molnupiravirgruppe**
  - Adverse Events, die auf Studienmedikation zurückgeführt wurden: kein Unterschied (4 vs.3)



James M Brophy *professor of medicine and epidemiology*

McGill University Health Center,  
Montreal, Quebec, Canada

james.brophy@mcgill.ca

Cite this as: *BMJ* 2022;376:o443

## Molnupiravir's authorisation was premature

Regulatory decisions fall short of the wise stewardship required during a pandemic

On 1 October 2021 Merck issued a press release<sup>1</sup> reporting an interim analysis of Move-Out, a phase 3 randomised placebo controlled trial in unvaccinated adults with confirmed SARS-Co-V infection and mild-to-moderate symptoms outside hospital. The press release stated that molnupiravir, a nucleoside analogue that inhibits viral replication by mutagenesis, reduced risk of hospital admission or death by about 50% (P=0.0012) in the 29 days after infection.

### Primärer Endpunkt:

Hospitalisierung/Tod nach 29 Tagen

6,8% vs. 9,7% (Placebo)

„Number needed to treat“ = 34

Kosten (5 Tage): ca. 600 €

### von MSD geplant:

10 Mio. Behandlungszyklen in 2023

Good evidence exists that prematurely terminated trials are more likely than non-truncated trials to overestimate effect sizes. In one meta-analysis, 91 truncated trials reported greater effect sizes than 424 matched non-truncated trials,<sup>9</sup> independent of statistical stopping rules. Smaller truncated trials with less than 200 events (Move-Out had 112 events) reported a 63% greater reduction in relative risk than similar trials that were not truncated. Interestingly, Move-Out's truncated relative risk reduction (0.5)<sup>1</sup> is 66% higher than the non-truncated relative risk reduction (0.3),<sup>7</sup> emphasising the dangers of making decisions based on a single prematurely terminated trial.



# MOLNUPIRAVIR'S PREMATURE AUTHORISATION

## Imbalance in baseline characteristics in molnupiravir trials

Rokuro Hama *medical doctor*

- The risk of hospital admission or death associated with molnupiravir was not significant in the all randomised population when adjusted for sex (hazard ratio 0.69, 95% confidence interval 0.48 to 1.01).
- Molnupiravir may worsen covid-19 outcomes after the interim analysis—simply calculating the rate of hospital admission or death in the population of participants who were included in the final analysis but not the interim analysis shows that the molnupiravir group had a non-significant higher risk (6.2%) than the placebo group (4.7%).
- Molnupiravir has been associated with irreversible myelosuppression in dogs<sup>5</sup> and with DNA damage, bone marrow toxicity, and mutations in humans.<sup>8</sup> Were the deaths observed in the Move-In trial<sup>3</sup> associated with bone marrow toxicities?
- The Move-Out trial has serious imbalances in baseline risk factors that favour molnupiravir. Patients with chronic obstructive pulmonary disease were assigned at a significantly lower rate to the molnupiravir group (odds ratio 0.31,  $P=0.0043$ ).<sup>4</sup> The sum of the percentages of the participants with risk factors other than obesity was significantly lower in the molnupiravir group (43.4%) than in the placebo group (51.8%) (OR 0.71,  $P=0.019$ ). With restriction to four risk factors (diabetes, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, and active cancer), risk was almost 40% lower in the molnupiravir group (OR 0.61,  $P=0.0043$ ).<sup>4</sup> These findings suggest that blinding might have been broken before the interim analysis.



# S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19

<b>EMPFEHLUNG 4</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung, neu 02/2022</b>
<p><b>Empfehlungsgrad:</b> <b>0 ↔</b></p>	<p><b>Molnupiravir kann, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind, bei Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden.</b></p> <p>Eine Schwangerschaft muss ausgeschlossen werden. Eine Aufklärung über die Teratogenität und potenzielle Mutagenität von Molnupiravir ist obligat.</p>
<p><u>Qualität der Evidenz:</u></p> <p><b>Frühphase</b> 29-Tage-Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Hospitalisierung/Tod bis Tag 29: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Unerwünschte Ereignisse: moderat ⊕⊕⊕⊖</p>	<p><u>Literatur:</u></p> <p>Bernal AJ et al. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044</p> <p>Caraco J et al. NEJM Evid 2021 Dec 16. doi: 10.1056/EVIDoa2100043</p> <p>Fischer WA et al. Sci Transl Med. 2022 Jan 19;14(628):eabl7430. doi: 10.1126/scitranslmed.abl7430</p> <p>Khoo SH et al. J Antimicrob Chemother. 2021 Nov 12;76(12):3286-3295. doi: 10.1093/jac/dkab318</p> <p>Arribas JR et al. NEJM Evid 2021 Dec 16. doi: 10.1056/EVIDoa2100044</p>
	<b>Starker Konsens</b>



*Februar 2022*

Das antivirale Medikament Molnupiravir (Handelsname Lagevrio), auch unter dem Handelsnamen Lagevrio bekannt, kann schwere Krankheits- und Todesfälle bei Covid-19-Risikopatienten verhindern. Trotz fehlender Zulassung der EMA hat das Bundesgesundheitsministerium daher zunächst 80.000 Dosen bestellt und das Medikament in Deutschland in den Verkehr gebracht.

### **Wem kann Molnupiravir verordnet werden?**

Da Molnupiravir bisher nur begrenzt verfügbar ist, sollen es zurzeit nur Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für schwere Verläufe einer Covid-19-Erkrankung erhalten. Kriterien dafür können ein hohes Alter oder andere Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes, Krebs sowie Herz- und Lungenerkrankungen sein. Über die Verordnung entscheiden die behandelnden Ärztinnen und Ärzte.

### **Wer trägt die Kosten?**

Die Kosten für Molnupiravir trägt das Bundesamt für Soziale Sicherung. Beim Bezug des Medikaments müssen also auch Privatversicherte nichts bezahlen. Anders als gewohnt behält daher die Apotheke entsprechende Rezepte auch von Privatversicherten ein. Sie müssen nicht bei der Versicherung eingereicht werden.

# Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) ▼<sup>1</sup>

## Bewertung

Die Zulassungsstudie EPIC-HR („Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk Patients“) (2) untersuchte Nirmatrelvir/Ritonavir bei ambulanten Patienten mit COVID-19, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten. Die Behandlung wurde innerhalb von fünf Tagen nach dem Auftreten von Symptomen begonnen. Nirmatrelvir/Ritonavir beeinflusste signifikant den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und COVID-19-bedingten Hospitalisierungen (1 % vs. 6 %, Number needed to treat (NNT) = 18).

Die Studie EPIC-HR wurde bei Patienten durchgeführt, die mit der Delta-Variante infiziert waren. Auch wenn Mutationen überwiegend das Spike-Protein und nicht die Virusproteasen betreffen, ist die Wirksamkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber der aktuell dominierenden Omikron-Variante unklar. Zudem führt die Omikron-Variante zu leichteren Krankheitsverläufen als die Delta-Variante (3). Durch das niedrigere Ausgangsrisiko ist bei Omikron gegenwärtig eine geringere absolute Risikoreduktion (ARR) durch Nirmatrelvir/Ritonavir zu erwarten.

# RAPID RECOMMENDATIONS

## A living WHO guideline on drugs for covid-19

This is the tenth version (ninth update) of the living guideline, replacing earlier versions, available as data supplements. New recommendations will be published as updates to this guideline.

### CLINICAL QUESTION

What is the role of drugs in the treatment of patients with covid-19?

### CONTEXT

The evidence base for therapeutics for covid-19 is evolving with numerous recently completed randomised controlled trials (RCTs). In this update the Guideline Development Group (GDG) developed new recommendations for patients with non-severe covid-19, concerning the use of nirmatrelvir/ritonavir (2 RCTs, 3100 participants) and remdesivir (5 RCTs, 2710 participants). We have also revised the structure of the guideline to accommodate for an increasing number of effective treatment options to choose between.



## PRIOR RECOMMENDATIONS

- Recommended for patients with severe or critical covid-19—a strong recommendation for systemic corticosteroids; a strong recommendation for IL-6 receptor blockers (tocilizumab or sarilumab), in combination with corticosteroids; a strong recommendation for baricitinib as an alternative to IL-6 receptor blockers, in combination with corticosteroids; and a conditional recommendation for casirivimab-imdevimab, for those with seronegative status, (where rapid viral genotyping is available to confirm infection with a susceptible SARS-CoV-2 variant).
- Recommended for patients with non-severe covid-19—conditional recommendations for those at highest risk of hospitalisation for molnupiravir; sotrovimab; and for casirivimab-imdevimab (where rapid viral genotyping is available to confirm infection with a susceptible SARS-CoV-2 variant).
- Not recommended for patients with non-severe covid-19—a conditional recommendation against systemic corticosteroids; and a strong recommendation against convalescent plasma.
- Not recommended for patients with severe or critical covid-19—a recommendation against convalescent plasma, except in the context of a clinical trial; and a conditional recommendation against ruxolitinib and tofacitinib.



Schott, G.

Ludwig, W.-D.

## Zum klinischen Nutzen von Molnupiravir und Nirmatrelvir in der Behandlung nicht hospitalisierter Patienten mit COVID-19 und einem Risiko für einen schweren Verlauf

Arzneiverordnung in der Praxis | vorab online | 11. März 2022

### Fazit

Für die Arzneimittel Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) und Molnupiravir (Lagevrio®) ist der therapeutische Stellenwert nicht ausreichend geklärt, um einen unkritischen Einsatz bei allen zur Zielpopulation gehörenden Patienten zu rechtfertigen, zu der beispielsweise alle Patienten mit einem Alter ab 60 Jahren unabhängig von Begleiterkrankungen zählen. Die absoluten Werte der Risikoreduktion sind gering und die Nebenwirkungsprofile müssen besser definiert werden. Darüber hinaus ist die Wirksamkeit der Arzneimittel bei der zurzeit dominierenden Omikron (B.1.1.529)-Variante von SARS-CoV-2 vollkommen unklar, die sowieso grundsätzlich zu deutlich weniger schweren Krankheitsverläufen, einschließlich Hospitalisierung und Tod, führt als beispielsweise die Delta-Variante (12;13). Auch zum Nutzen der Arzneimittel in der Behandlung von COVID-19 bei geimpften Patienten ist derzeit nichts bekannt (14). Weitere klinische Studien sollten insbesondere untersuchen, welche Subgruppen von Patienten von den Arzneimitteln profitieren. Die Fehler der Vergangenheit dürfen sich nicht wiederholen, wie die Verschwendung von mehr als 18 Mrd. US-\$ für Oseltamivir (Tamiflu®), einem ebenfalls antiviralen Medikament mit mehr als fraglicher klinischer Effizienz (6).

## Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®)<sup>1</sup>

### Dos.:

(300 mg + 100 mg) 2x/d p.o.

### Dosisreduktion:

GFR 30-59 ml/min: 2x (150 mg + 100 mg)  
p.o.

Dauer: 5 Tage

### NW:

KI: bei GFR < 30 ml/min, bei schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C), bei zahlreichen Medikamenten, z.B. zahlreiche Antiarrhythmika, Neuroleptika, Statine, Sedativa, Antikonvulsiva (siehe Fachinformation)<sup>1</sup>

**In Europa bedingte Zulassung** für die Behandlung von **Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen** und ein **erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln**<sup>4</sup>

## Primärer Endpunkt:

Hospitalisierung/  
Tod nach 29 Tagen  
6,8% vs. 9,7%  
(Placebo)

„Number needed to treat“ = 34

Randomisierte, placebokontrollierte Studien bei ambulanten COVID19-Pat.:

- ✓ **EPIC-HR<sup>5</sup>:** ambulante, ungeimpfte COVID19-Pat ≥18 Jahre, Symptome: WHO-Scale 1-4; **5 Tage nach Symptombeginn**; mit ≥ 1 Risikofaktor für schweren COVID19-Verlauf (n=2246) Nirmatrelvir/Ritonavir 2x(300+100mg) p.o. für 5 Tage vs. Placebo (1:1)<sup>35</sup>
  - Häufigster Risikofaktor: arterielle Hypertonie und Nikotinkonsum; Immunsuppression: 0,9%; medianes Alter 42 Jahre
  - Prim. Endpunkt beim Einsatz ≤3 Tage: **Hospitalisierung- oder Sterberate (any cause) bis d29: sign. Unterschied (0,7% vs. 6,5%; NNT\* 18,9, RRR 89%),** beim Einsatz ≤5 Tage: RRR 88%

# Visual summary of recommendation

## Usual supportive care

Strong < Weak

or

## Nirmatrelvir and ritonavir

Weak > Strong



Non-severe covid-19, highest admission risk



We recommend nirmatrelvir and ritonavir, for those at highest risk of hospital admission



## Usual supportive care

Strong < Weak

or

## Nirmatrelvir and ritonavir

Weak > Strong



Non-severe covid-19, low admission risk



We suggest no nirmatrelvir and ritonavir, for those at low risk of hospital admission



## Suggested regimen

### Without renal insufficiency

300 mg Nirmatrelvir | 100 mg Ritonavir

Oral | Every 12 hours for 5 days

### With renal insufficiency

GFR 30-59 ml/min

150 mg Nirmatrelvir | 50 mg Ritonavir

Oral | Every 12 hours for 5 days

## Key practical issues

Administration should be as early as possible in the time course of the disease. In the included studies, nirmatrelvir and ritonavir was administered within five days of disease onset

The panel concluded that nirmatrelvir and ritonavir should not be offered to children, breastfeeding women, or pregnant women

Clinicians need to give serious consideration to drug interactions

## Evidence profile | Nirmatrelvir and ritonavir | Patients with non-severe covid-19

Favours supportive care

No important difference

Favours nirmatrelvir and ritonavir

	Events per 1000 people			Evidence quality
Mortality	6	6 fewer	0	★★★★ Low
Admission to hospital (risk in trials)	35	30 fewer	5	★★★★ Moderate
Admission to hospital (higher risk)	60	51 fewer	9	★★★★ Moderate
Admission to hospital (highest risk)	100	84 fewer	16	★★★★ Moderate
Serious adverse events	0	No important difference	0	★★★★ High

# Ritonavir and COVID-19: pragmatic guidance is important

The onset of ritonavir's inhibitory effect on the CYP3A4 isoenzyme, and to a lesser degree CYP2D6, is rapid, but the inhibition is also lost rapidly after drug cessation, mostly within 2 days.<sup>3</sup> This information is important to guide dose adjustment or pause of concomitant medication where advised.

## wichtige Aspekte bei „DDI“:

- therapeutisches Fenster
- Metabolisierung durch CYP3A4
- Nutzen für individuellen Pat.

Published Online

March 22, 2022

[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00280-X)

S0140-6736(22)00280-X



# Orale Pharmakotherapie bei COVID-19

Wechselwirkungsmanagement beim Einsatz von Nirmatrelvir/Ritonavir

Gerd Mikus, Kathrin I. Foerster, Theresa Terstegen, Cathrin Vogt, André Said,  
Martin Schulz, Walter E. Haefeli

## Substanzliste und Handlungsempfehlungen für eine geplante Therapie mit Nirmatrelvir/r

Arzneimittel	Empfehlung
A Abemaciclib	●
β-Acetyldigoxin *1	▶
Afatinib *1	▶
Alfentanil	1/2
Alfuzosin	●
Allopurinol	▶
Alprazolam	1/2
Ambrisentan	▶
Amiodaron *6	
Amitriptylin	1/2
Amlodipin *2	▶
Amphetamin	
Apalutamid *3	●
Apixaban	●
Atazanavir	○
Atorvastatin *6	↓
Atovaquon *5	▶
Avanafil	

● Nicht mit Nirmatrelvir/r kombinieren

▶ Das Arzneimittel kann mit unveränderter Dosis weiter eingenommen werden.

|| Das Arzneimittel sollte für die Dauer von Nirmatrelvir/r pausiert werden.



# S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19

<b>EMPFEHLUNG 3</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung, neu 02/2022</b>
<p>Empfehlungsgrad: <b>0 ⇔</b></p>	<p><b>Nirmatrelvir/Ritonavir kann bei erwachsenen Patienten mit COVID-19, bei denen kein Impfschutz und mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf vorliegt, innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn eingesetzt werden.</b></p> <p>Hinweis: Aufgrund des hohen Wechselwirkungspotentials müssen relevante Interaktionen mit bestehender Medikation zwingend vor Therapiebeginn überprüft werden.</p>
<p><u>Qualität der Evidenz:</u></p> <p><b>Frühphase</b></p> <p>28-Tage-Sterblichkeit: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p>Hospitalisierung/Tod bis Tag 28: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>	<p><u>Literatur:</u></p> <p>Hammond J et al. N Engl J Med. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542</p>

# Agenda

---

- Infektion mit Sars-CoV-2: Pathophysiologie, angeborenes Immunsystem, klinische Manifestationen von COVID-19
- „Repurposed Drugs“: Hydroxychloroquin, Lopinavir/Ritonavir, Remdesivir
- Rekonvaleszentenplasma, monoklonale Antikörper
- antiviral wirksame Arzneimittel (Molnupiravir, Nirmatrelvir plus Ritonavir)
- Was empfehlen die „evidenzbasierten“ Leitlinien (WHO, **COVRIIN**, AWMF)?
- **in Deutschland zugelassene Impfstoffe (April 2022):**
  - BNT 162b2 (Corminaty); mRNA1273 (Moderna);**
  - ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria); Ad26.COV2.S; NVX-CoV2373;**
  - (Nuvaxovid™ )**
- **Wirksamkeit, Sicherheit, Immunogenität**
- ❖ **Public Health Aspekte der COVID-19 Pandemie**

# The Covid-19 Vaccine-Development Multiverse

Penny M. Heaton, M.D.

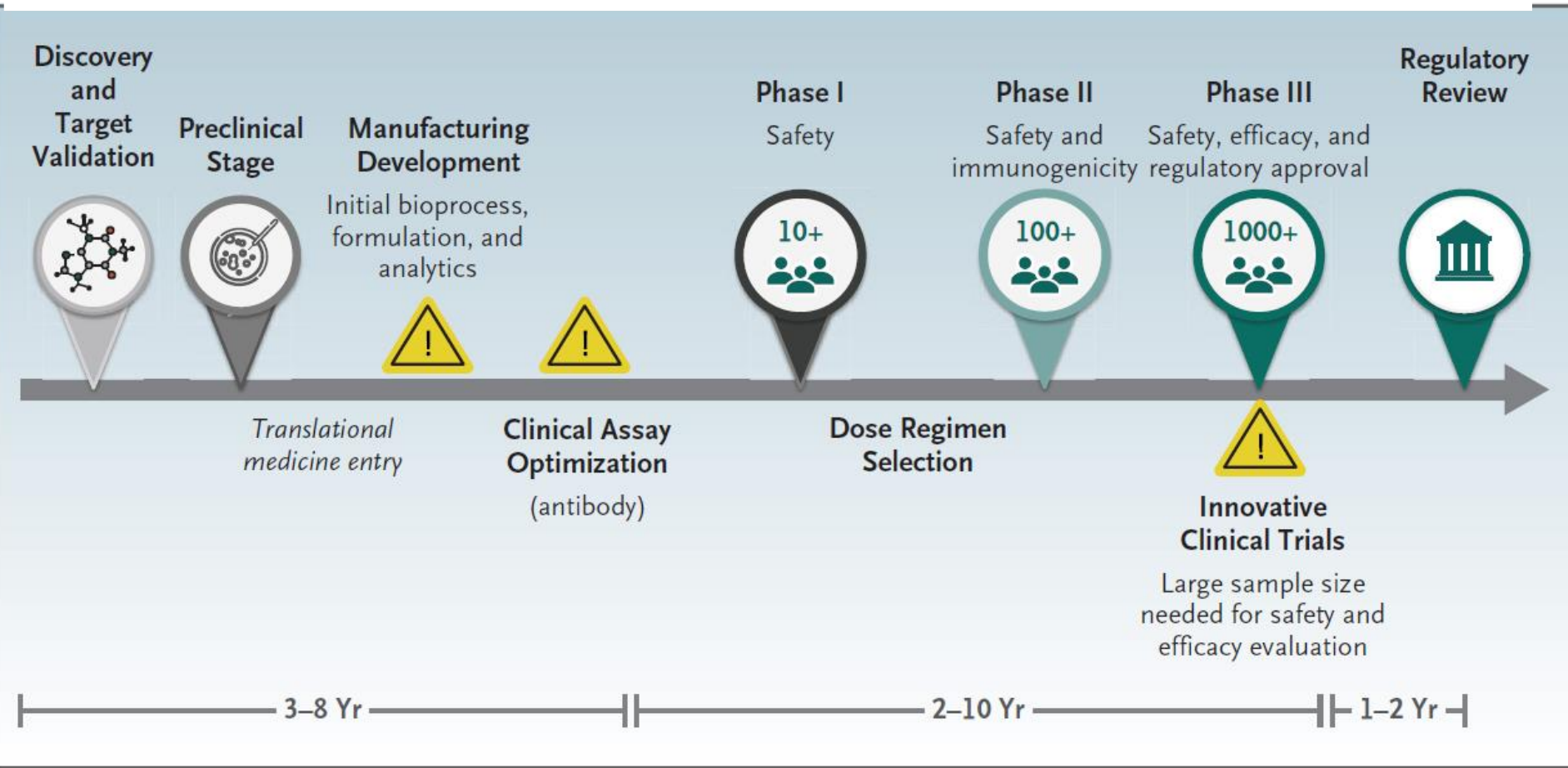
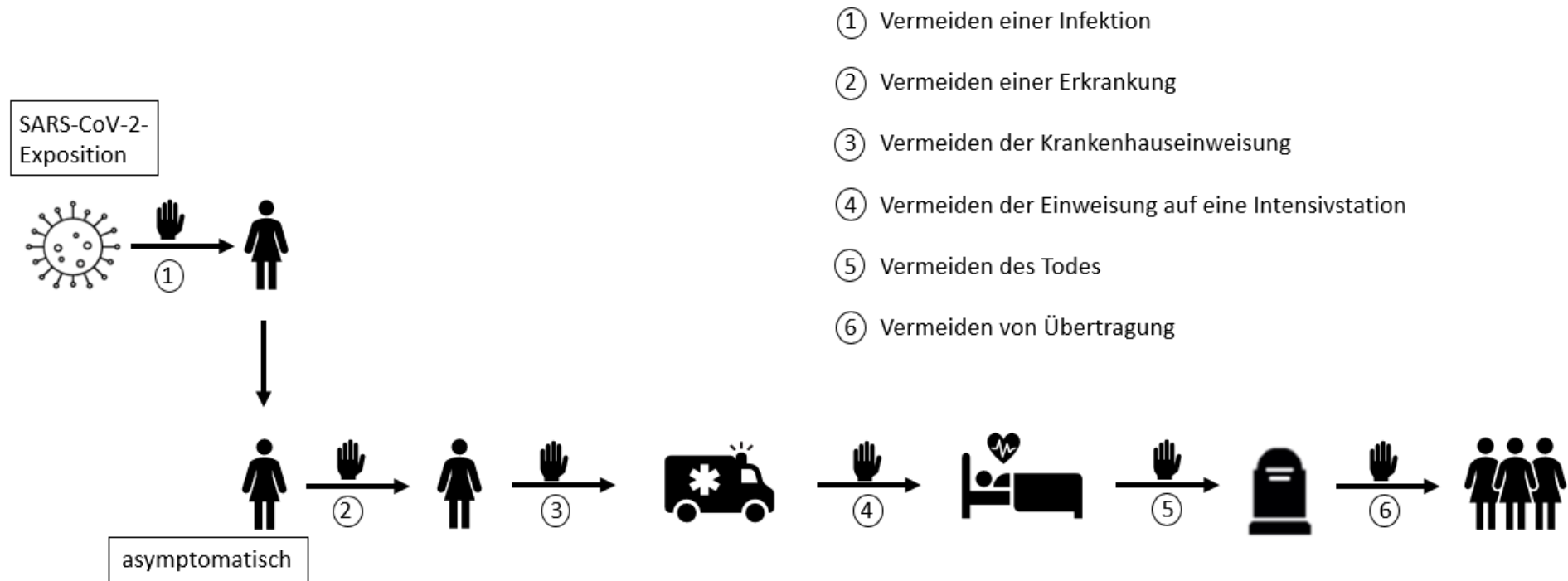


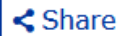
Figure 1. Traditional Vaccine Development Pathway.

# What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2

Susanne H Hodgson, Kushal Mansatta, Garry Mallett, Victoria Harris, Katherine RW Emary, Andrew J Pollard



# COVID-19 vaccines



## Currently under rolling review

- **Sputnik V, Gam-COVID-Vac**  
(Gamaleya Institute)
- **COVID-19 Vaccine (Vero Cell Inactivated)**  
(Sinovac)
- **Vidprevtyn**  
(Sanofi Pasteur)
- **VLA2001** **Zulassung in GB**  
(Valneva)



## Marketing authorisation application submitted

No applications currently under evaluation



## Authorised for use in the European Union

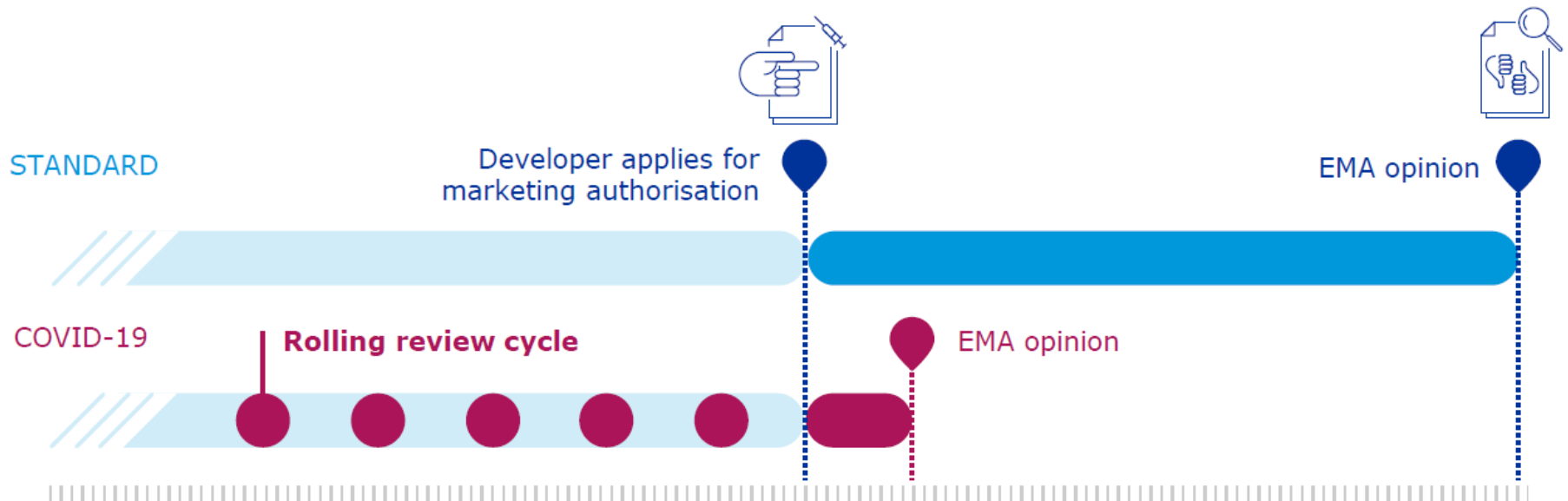
- **Comirnaty**  
(BioNTech and Pfizer)
- **Nuvaxovid**  
(Novavax)
- **Spikevax**  
(Moderna)
- **Vaxzevria**  
(AstraZeneca)
- **COVID-19 Vaccine Janssen**





# Rolling review

- Research & development
- Standard EMA evaluation
- EMA evaluation with rolling review



## Comirnaty

(BioNTech and Pfizer)

Status as of 03/04/2022

625,000,000

Doses given to people in the EU/EEA

699,605\*

Reports of suspected side effects in the EU/EEA (see [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu))

\* Reported cases concern suspected side effects, i.e. medical events that have been observed after vaccination, but which are not necessarily related to or caused by the vaccine.

[Read latest safety update](#)

[All Comirnaty safety updates >](#)

## Vaxzevria

(AstraZeneca)

Status as of 03/04/2022

69,000,000

Doses given to people in the EU/EEA

266,091\*

Reports of suspected side effects in the EU/EEA (see [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu))

\* Reported cases concern suspected side effects, i.e. medical events that have been observed after vaccination, but which are not necessarily related to or caused by the vaccine.

[Read latest safety update](#)

[All Vaxzevria safety updates >](#)

## Spikevax

(Moderna)

Status as of 03/04/2022

155,000,000

Doses given to people in the EU/EEA

193,037\*

Reports of suspected side effects in the EU/EEA (see [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu))

\* Reported cases concern suspected side effects, i.e. medical events that have been observed after vaccination, but which are not necessarily related to or caused by the vaccine.

[Read latest safety update](#)

[All Spikevax safety updates >](#)

## COVID-19 Vaccine Janssen

Status as of 03/04/2022

19,300,000

Doses given to people in the EU/EEA

45,947\*

Reports of suspected side effects in the EU/EEA (see [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu))

\* Reported cases concern suspected side effects, i.e. medical events that have been observed after vaccination, but which are not necessarily related to or caused by the vaccine.

[Read latest safety update](#)

[All COVID-19 Vaccine Janssen safety updates >](#)

## Nuvaxovid

(Novavax)

Status as of 03/04/2022

149,000

Doses given to people in the EU/EEA

170\*

Reports of suspected side effects in the EU/EEA (see [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu))

\* Reported cases concern suspected side effects, i.e. medical events that have been observed after vaccination, but which are not necessarily related to or caused by the vaccine.

[Read latest safety update](#)

[All Nuvaxovid safety updates >](#)

- [Latest safety information](#)
- [How EMA monitors vaccine safety](#)

**The European Medicines Agency (EMA) monitors the safety of COVID-19 vaccines authorised in the European Union (EU) extremely carefully. This enables the detection of any rare side effects that may emerge once many millions of people are vaccinated.**

- More than 868 million doses of vaccines have been given to people in the EU and European Economic Area (EEA), as of early April 2022.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines#latest-safety-information-section>

**Tabelle 2**  
**Reaktogenität (< 7 Tage) der fünf SARS-CoV-2-Impfstoffe im Vergleich**

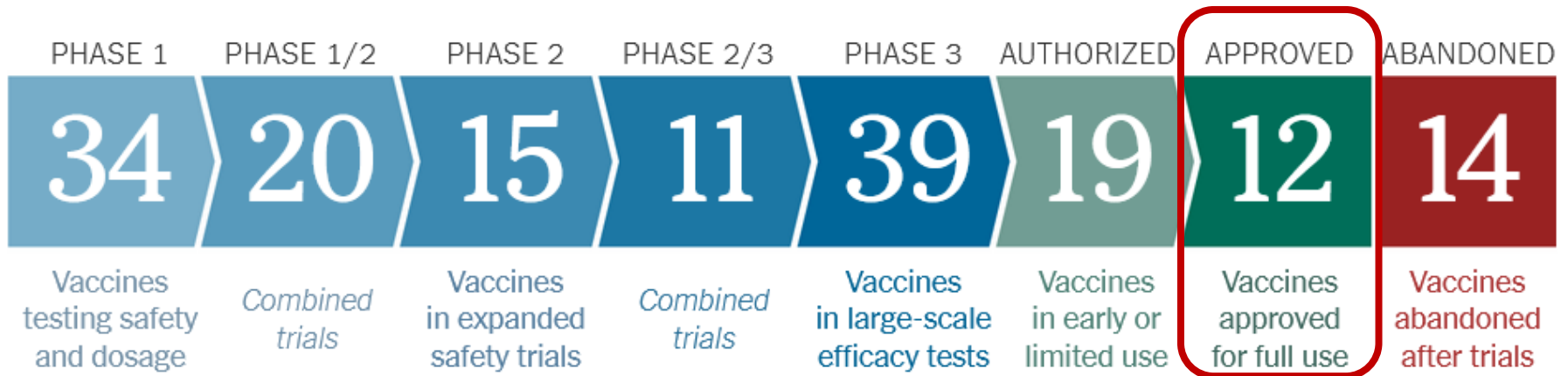
Symptome	NVX-CoV2373 proteinbasiert (18, 19)	BNT162b2 mRNA (29)	mRNA-1273 mRNA (21)	AZD1222 Vektor (30)	Ad26.COVS.S Vektor (31)
<b>Lokale Reaktionen</b>	Pooldaten	16-55/> 55 Jahre	18-65/≥ 65 Jahre	Pooldaten	
Spannungsgefühl	75%			64%	
Schmerz	62%	83%/71%	90%/83%	54%	49%
<b>Systemische Nebenwirkungen</b>					
Kopfschmerz	50%	42%/25%	63%/46%	53%	39%
Myalgie	51%	21%/14%	62%/47%	44%	33%
Erschöpfung	53%	47%/34%	68%/58%	53%	38%

**Tabelle 3**  
**Relative Wirksamkeit verschiedener SARS-CoV-2-Impfstoffe. Per-Protokoll-Effektivitäts-Analysen > 7 Tage nach kompletter Impfung**

NVX-CoV2373 (19) proteinbasiert	NVX-CoV2373 (18) proteinbasiert	BNT161b2 (29) mRNA	mRNA-1273 (21) mRNA	AZD1222 (30) Vektor	Ad26.COVS.S (31) Vektor
90,4%	89,7%	95,0%	94,1%	70,4%	66,9%

# Coronavirus Vaccine Tracker

By [Carl Zimmer](#), [Jonathan Corum](#), [Sui-Lee Wee](#) and Matthew Kristoffersen Updated April 15, 2022





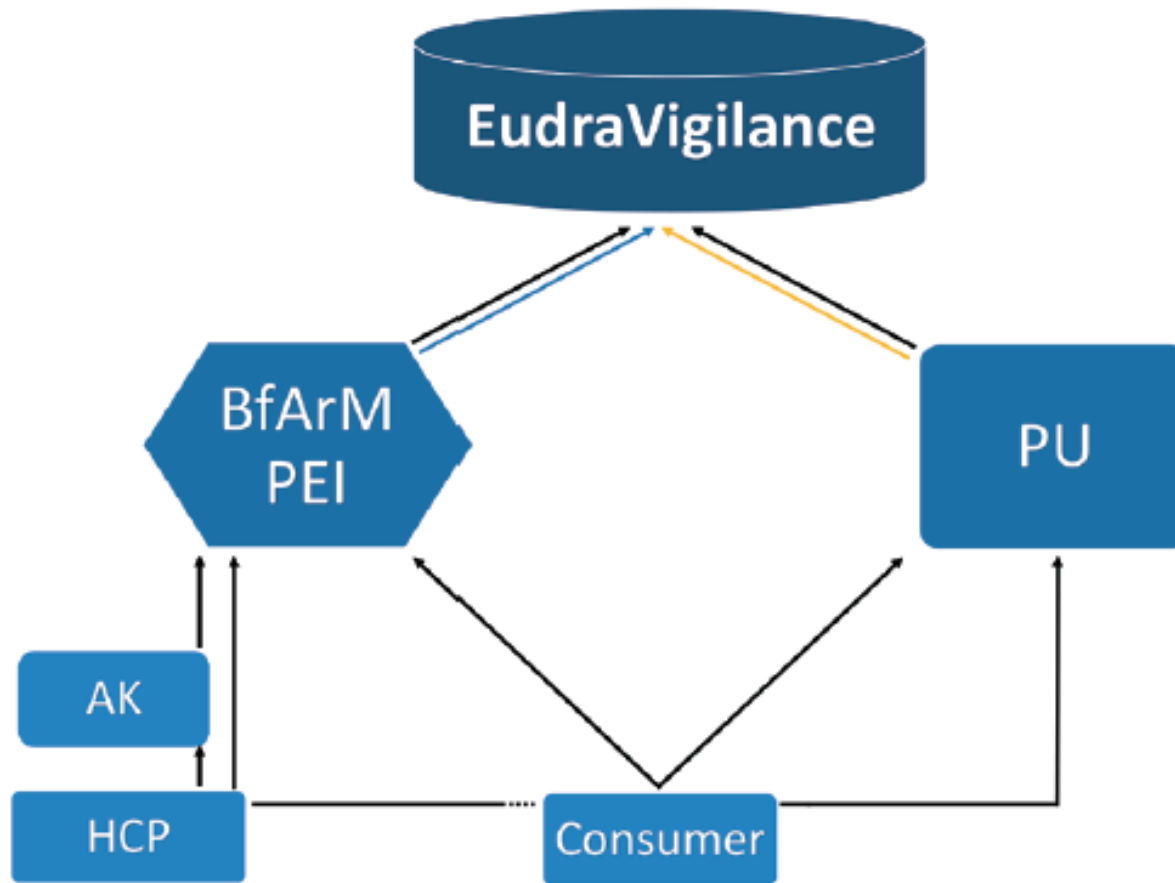
# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 1   März 2022		
EDITORIAL		
	Die SARS-CoV-2-Pandemie: Entwicklung von Impfstoffen und Therapeutika	03
ARZNEIMITTEL IM BLICK	Dabigatran und Rivaroxaban: Behandlung und Rezidivprophylaxe von venösen Thromboembolien bei Kindern und Jugendlichen	04
	Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung mit Comirnaty® bei Kindern im Alter von 5–11 Jahren aus Deutschland	15
PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT	Nebenwirkungsmeldungen in Deutschland: Aktuelles und Hintergründe	22
PRAC-MELDUNGEN	PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Januar bis März 2022	29
	Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen	35
AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN	Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	46



HCP = Healthcare Professionals  
(Angehörige der Heilberufe);  
Consumer = Patienten / deren  
Angehörige oder deren Vertreter;  
PU = pharmazeutischer Unterneh-  
mer; AK = Arzneimittelkommissi-  
onen der Heilberufskammern



→ Meldung  
→ uneingeschränkter Zugriff  
→ eingeschränkter Zugriff

Langen, den 07.02.2022

## SICHERHEITSBERICHT

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.12.2021

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über die aus Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH) und Spikevax (MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.) sowie den Vektor-Impfstoffen Vaxzevria (AstraZeneca AB) und COVID-19 Vaccine

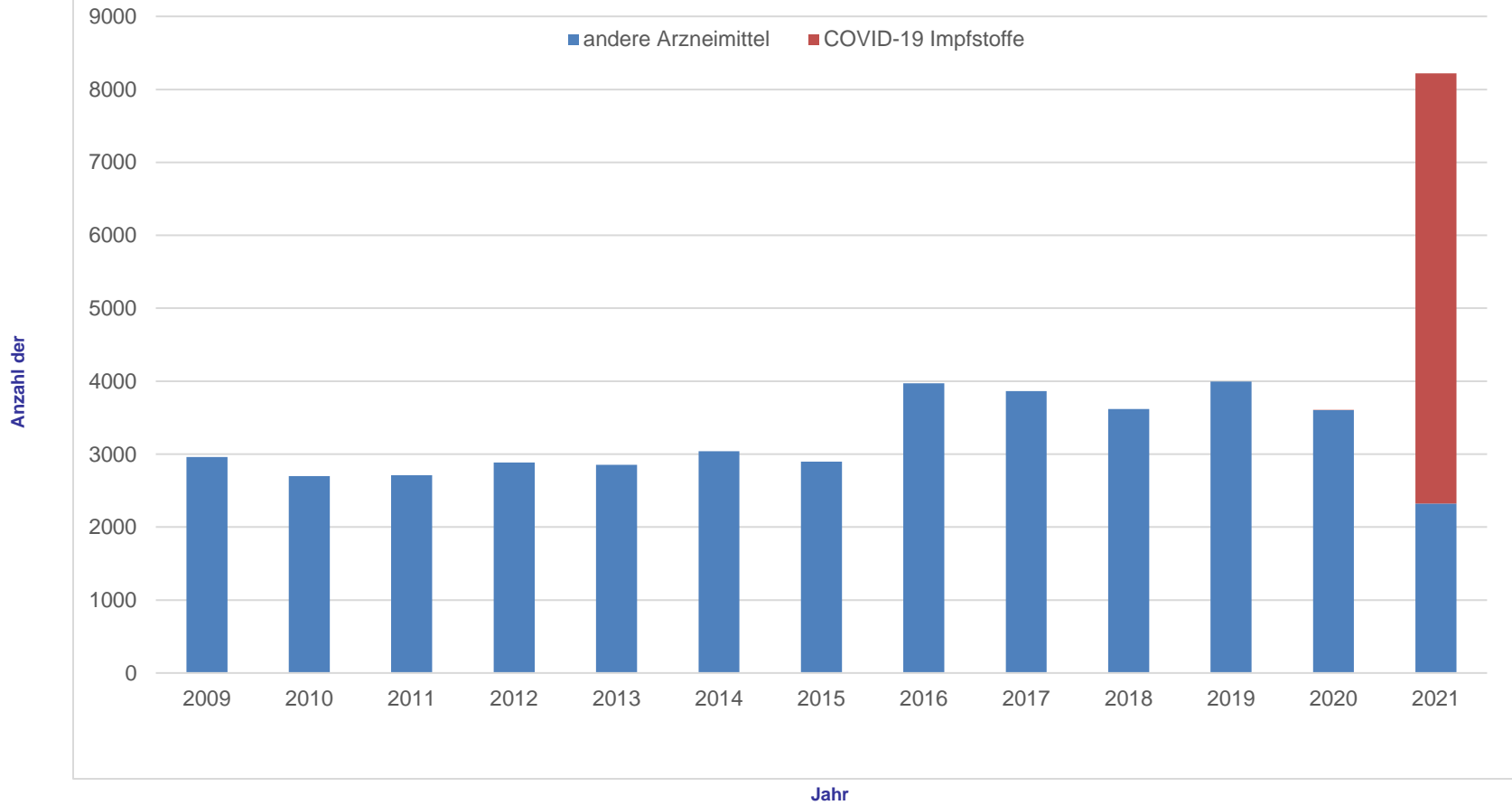
Janssen zum Schutz vor COVID-19 von Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.12.2021. Bis zum 30.12.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) 148.760.720 Impfungen durchgeführt, davon 110.533.639 Impfungen mit Comirnaty, 21.912.123 Impfungen mit Spikevax, 12.738.494 Impfungen mit Vaxzevria und 3.576.464 Impfungen mit COVID-19 Vaccine Janssen. Insgesamt wurden 244.576 Verdachtsfälle einer Nebenwirkung nach Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria und COVID-19 Vaccine Janssen gemeldet. Die Melderate betrug für alle Impfstoffe zusammen 1,64 Meldungen pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Reaktionen 0,20 Meldungen pro 1.000 Impfdosen.



5.2. Myokarditis und/oder Perikarditis .....	24
5.2.1. Übersicht .....	24
5.2.2. Zeitabstand zwischen Impfung und ersten Symptomen .....	25
5.2.3. Myo-/Perikarditis nach Booster-Impfung.....	27
5.2.4. Myo-/Perikarditis nach Adenovirus-basierten Vektorimpfstoffen .....	27
5.2.5. Ausgang der unerwünschten Reaktionen.....	28
5.3. Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS).....	29
5.4. Guillain-Barré-Syndrom (GBS).....	31
5.5. Thrombozytopenie / Immunthrombozytopenie .....	32

- Die Melderate von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach Impfung mit den beiden derzeit in Deutschland überwiegend verimpften mRNA-Impfstoffe bis 31.12.2021 beträgt 1,3 pro 1.000 Impfungen für Comirnaty und 1,9 pro 1.000 Impfungen für Spikevax. Die Gesamtmelderate der als schwerwiegend klassifizierten Fallmeldungen wurde mit 0,2 bzw. 0,1 pro 1.000 Impfungen nach Comirnaty bzw. Spikevax errechnet.

## Spontanmeldungen insgesamt seit 2009



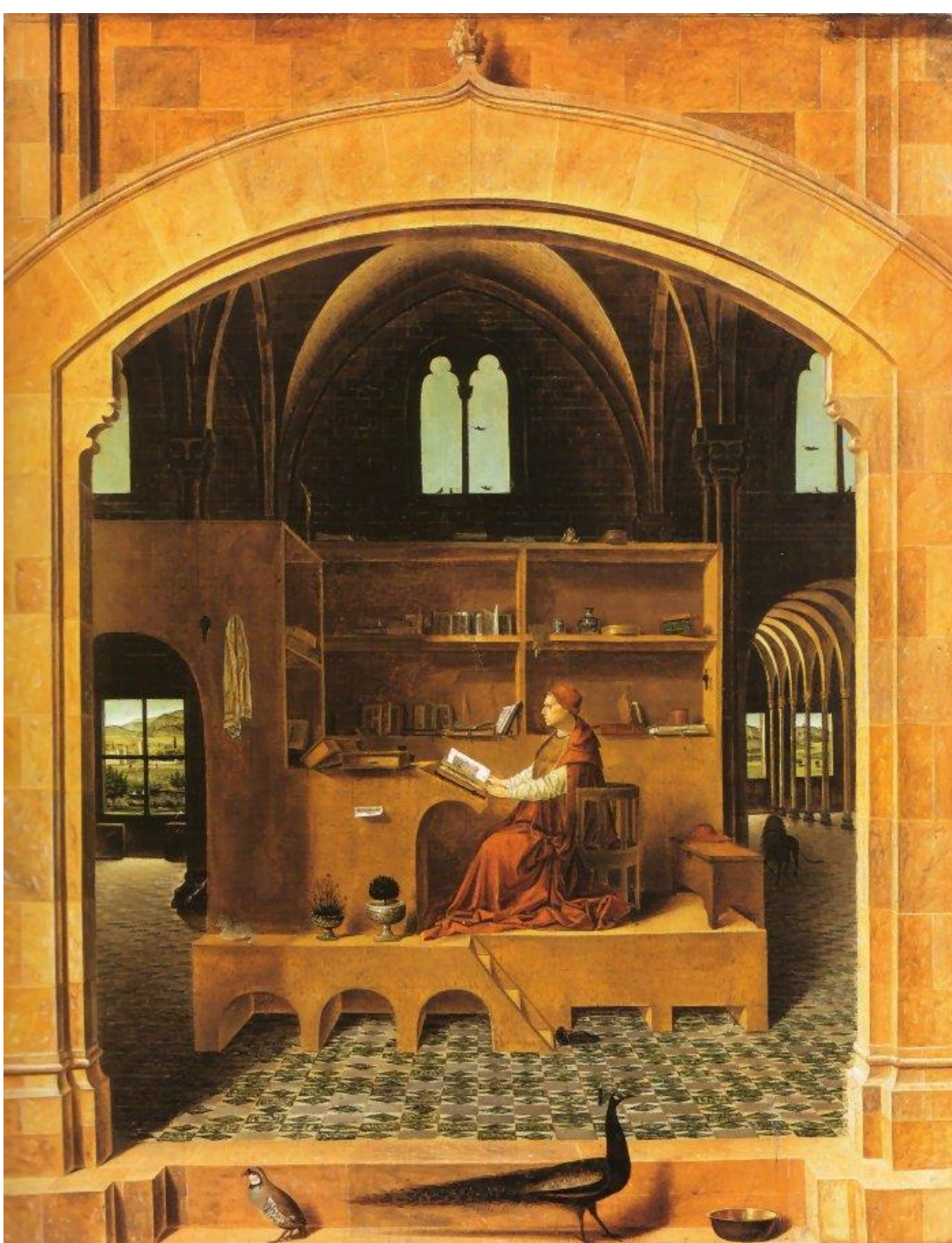


Antonello da Messina

(ca. 1430-1479)

**Saint Jerome in His Study**

**Zum Nachdenken**





**Der Senegal** hat vor einem Jahr als eines der ersten Länder in Subsahara-Afrika mit Coronaimpfungen begonnen. Über das Impfstoffverteilungsprogramm COVAX erhielt er Anfang März 2021 erste Dosen des AstraZeneca-Impfstoffs.



Foto: picture alliance/dpa, MAXPPP, Arnaud Dumortier

**Thema** Globale Impfstoffverteilung

# Der neue Kolonialismus

Die Verteilung der COVID-19-Impfstoffe erfolgt auch nach zwei Jahren Pandemie entlang der ökonomischen Stärke der Länder. Der globale Süden ist weiterhin unterversorgt, eine Patentfreigabe der Impfstoffe ist nicht in Sicht. Einige Organisationen sehen darin neue koloniale Strukturen.



## Addressing Vaccine Inequity — Covid-19 Vaccines as a Global Public Good

David J. Hunter, F.Med.Sci., Salim S. Abdool Karim, M.B., Ch.B., Ph.D., Lindsey R. Baden, M.D., Jeremy J. Farrar, M.D., Ph.D., Mary Beth Hamel, M.D., M.P.H., Dan L. Longo, M.D., Stephen Morrissey, Ph.D., and Eric J. Rubin, M.D., Ph.D.

The first peer-reviewed clinical trial evidence that a Covid-19 vaccine provided robust protection against SARS-CoV-2 infection was published in the *Journal* in December 2020,<sup>1</sup> less than a year after the sequence of the viral genome was reported. This unprecedentedly rapid development of vaccines was a scientific triumph. In the year since, about 62% of the world's population has received at least one dose of a Covid-19 vaccine, and 54% have completed the primary vaccine series.<sup>2</sup> This would appear to be a landmark success in global health mobilization.

N ENGL J MED 386;12 NEJM.ORG MARCH 24, 2022

The New England Journal of Medicine

The truth, of course, is very different.

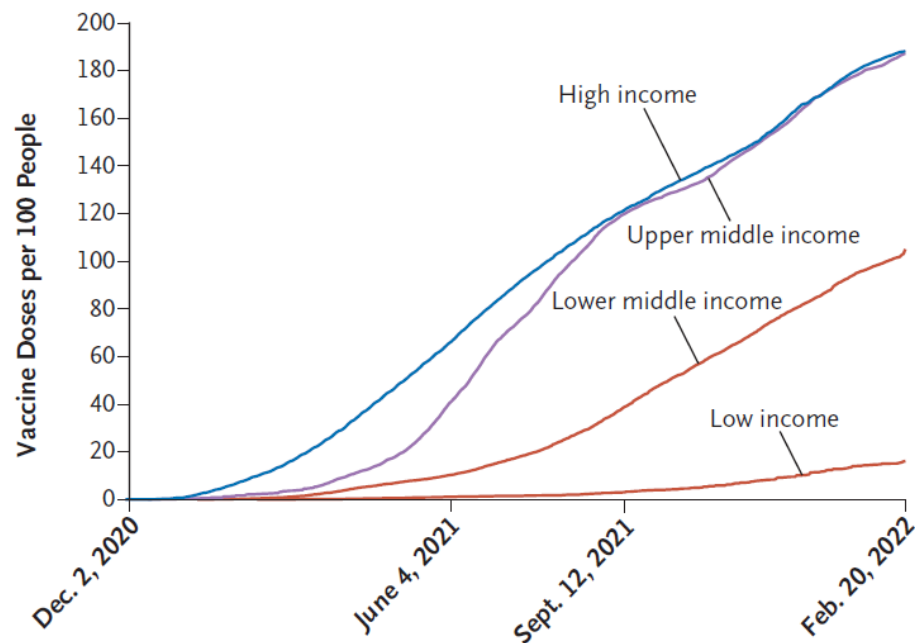
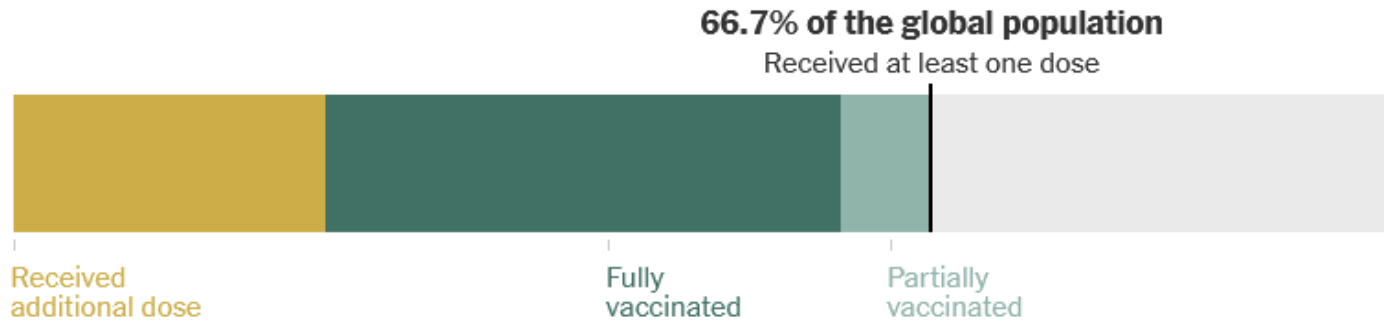


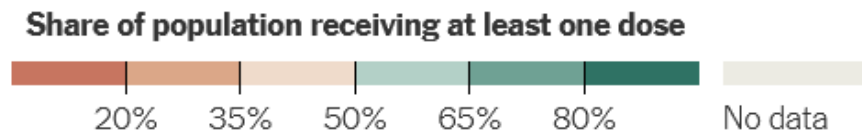
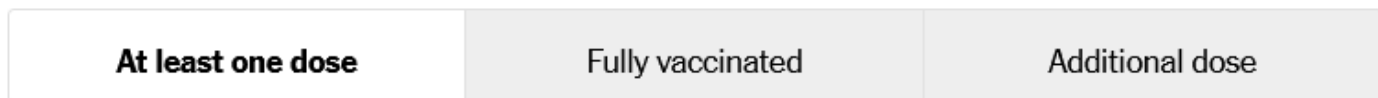
Figure 1. Covid-19 Vaccine Doses Administered in Countries Categorized by Income Level, December 2, 2020, through February 20, 2022.

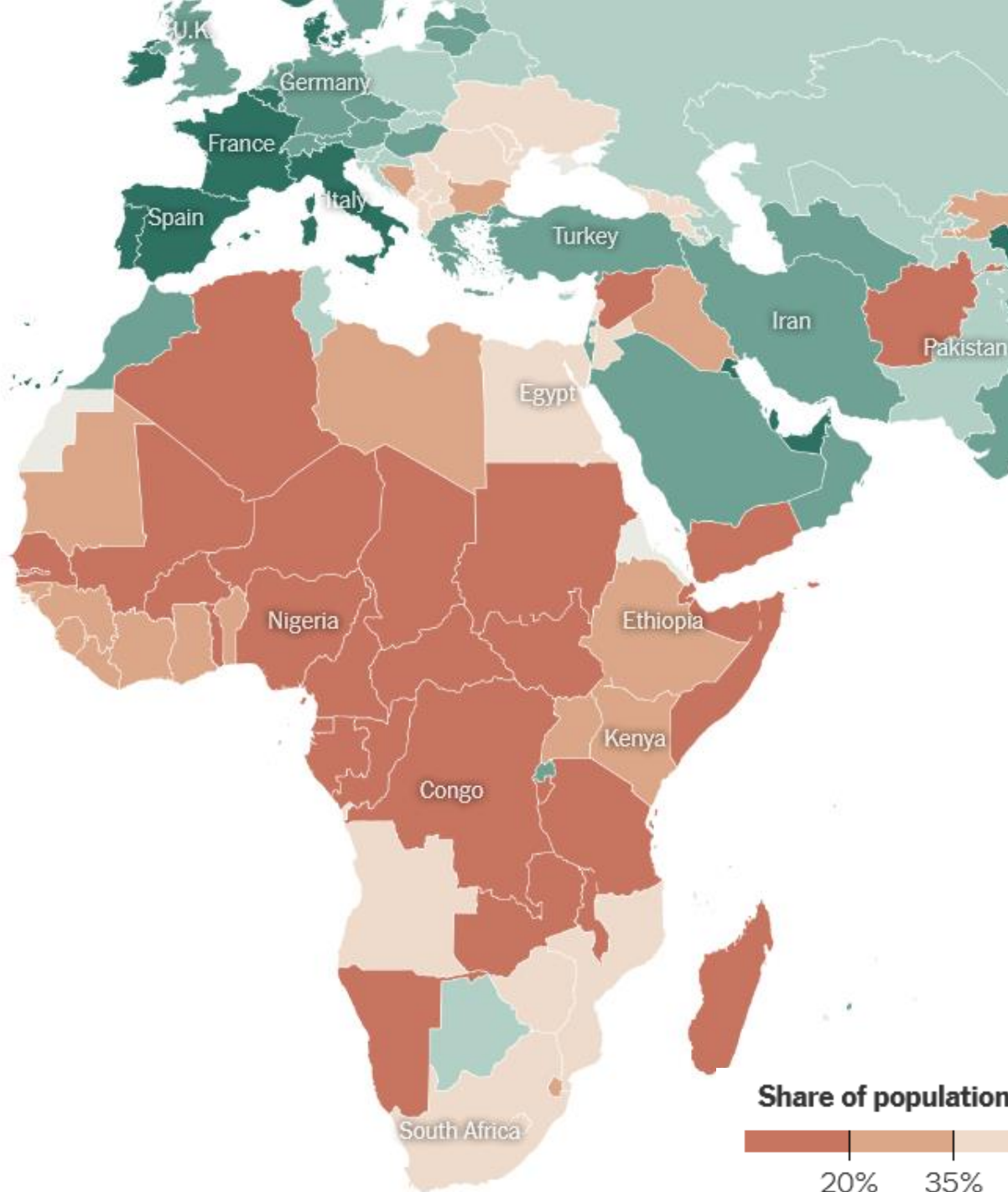
# Tracking Coronavirus Vaccinations Around the World

By [Josh Holder](#) Updated April 17, 2022



More than 5.12 billion people worldwide have received a dose of a Covid-19 vaccine, equal to about 66.7 percent of the world population. This map shows the stark gap between vaccination programs in different countries.





**Share of population receiving at least one dose**

