

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

25. Oktober 2022

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Nirmatrelvir / Ritonavir
(COVID-19, keine Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr,
erhöhtes Risiko für schweren Verlauf)**

**veröffentlicht am 4. Oktober 2022
Vorgangsnummer 2022-07-01-D-835
IQWiG Bericht Nr. 1429**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nirmatrelvir / Ritonavir (Paxlovid®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studie
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Hospitalisierung
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
- 5.
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Nirmatrelvir / Ritonavir (Paxlovid®) ist ein weiteres Verfahren zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit COVID-19. Nirmatrelvir / Ritonavir ist zugelassen zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	nach ärztlicher Maßgabe	beträchtlich	Beleg	erheblich	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der ZVT entspricht den aktuellen Empfehlungen. Inzwischen stehen mehrere, wirksame Arzneimittel in dieser Indikation zur Verfügung.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Nirmatrelvir / Ritonavir ist die internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie EPIC-HR. Aufgenommen wurden Pat. mit unterschiedlichen Risikofaktoren für einen schweren Verlauf. Hieraus wurde für die frühe Nutzenbewertung eine Teilpopulation entsprechend den RKI-Kriterien für vulnerable Pat. gebildet.
- Nirmatrelvir / Ritonavir führte zu einer signifikanten Senkung der Hospitalisierungsrate, zur Linderung von Symptomen und zur Reduktion der Mortalität.
- Die Verträglichkeit von Nirmatrelvir / Ritonavir war gut, die Rate unerwünschter Ereignisse lag im Verum- und im Placebo-Arm etwa gleich hoch. Durch die Kombination mit Ritonavir besteht das Risiko von relevanten Arzneimittelinteraktionen, vor allem mit Substraten von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und P-Glykoprotein.
- Unklar ist, ob und in welchem Maße es eine der Zulassungsstudie vergleichbare, klinische Wirksamkeit von Nirmatrelvir / Ritonavir bei Pat. mit einer Immunantwort gegen SARS-CoV-2 (z. B. Omikron BA.5) gibt, erworben durch Impfung und/oder Erkrankung an COVID-19. Registerdaten zeigen für ältere Pat. einen Erhalt der Wirksamkeit von Nirmatrelvir / Ritonavir.

In der Zulassungsstudie war Nirmatrelvir / Ritonavir wirksamer als Placebo. Wir empfehlen den Einsatz bei Pat. mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19. Eine sichere Bestimmung des Zusatznutzens ist aufgrund der veränderten Patientenpopulation nicht möglich.

2. Einleitung

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 620.000.000 Personen dokumentiert, und über 6.500.000 Pat. sind verstorben [1]. Die aktuellen Zahlen des Robert Koch-

Instituts (RKI) zeigen für Deutschland über 35.000.000 dokumentierte COVID-19-Erkrankungen und fast 150.000 Todesfälle [2].

Ausgelöst wurde die Pandemie in Deutschland zu Beginn 2021 durch den Wildtyp von SARS-CoV-2, gefolgt von der Variante B.1.1.7 (Alpha), die im August 2021 von der Variante B.1.617.2 (Delta) verdrängt wurde. Ab Ende 2021 dominierte die Variante B.1.1.529 (Omikron) BA.1, abgelöst von der Omikron-Sublinie BA.2. Seit der 23. Kalenderwoche dominiert BA.5 in Deutschland mit über 95% der Fälle, dazu kommt ein kleiner Anteil von BA.4-Infektionen mit 2-3% [3].

Die zugelassenen Schutzimpfungen verhindern die Infektion nicht, reduzieren aber das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 um 70-95%. Auffrischimpfungen (Booster) können die Immunantwort verbessern und werden in Deutschland empfohlen. Immunsupprimierte Pat. haben ein erhöhtes Risiko, nicht oder nicht ausreichend auf die Schutzimpfungen gegen SARS-CoV-2 anzusprechen [4]. Betroffen sind vor allem immundefiziente Pat. Diese Pat. gehören auch zu den vulnerablen Populationen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 [5, 6].

3. Stand des Wissens

Zahlreiche Studien haben Pat. mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 identifiziert. Zu den Risikofaktoren gehören u. a. höheres Alter, Adipositas mit BMI >25 bzw. 30, schwere kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, einschl. Dialyse, Diabetes mellitus, Immunsuppression, aktive Krebserkrankung und der Status „nicht geimpft“ [7]. Das Vorliegen mehrerer Faktoren steigert dieses Risiko.

Die Fachgesellschaften empfehlen bei symptomatischer Erkrankung von Risikopersonen die frühzeitige Einleitung einer gezielten Therapie. Primäres Ziel der Therapie von COVID-19 bei Pat. mit aktiver Krebserkrankung und/oder unter immunsuppressiver Therapie ist die Verhinderung schwerer oder sogar tödlicher Verläufe. Dazu stehen folgende monoklonale Antikörper und Virostatika zur Verfügung (in alphabetischer Reihenfolge):

- Virostatika
 - o Molnupiravir (Lagevrio®), p.o. über 5 Tage
 - o Nirmatrelvir / Ritonavir (Paxlovid®), p.o. über 5 Tage
 - o Remdesivir (Veklury®), i.v. über 3 Tage

Alle zugelassenen Arzneimittel wurden gegen Placebo und nicht gegeneinander getestet. Entsprechend sind neben Unterschieden in der Wirksamkeit auch die jeweiligen Einschränkungen (Art der Applikation, Interaktion mit anderen Arzneimitteln) zu berücksichtigen [8].

Nirmatrelvir basiert auf einer Weiterentwicklung von Rupintrivir, einem bereits früher in klinischen Studien zur Behandlung von Rhinovirus-Infektionen getesteten Inhibitor viraler Proteasen. 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.

Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien zum Einsatz von Nirmatrelvir / Ritonavir bei Pat. mit COVID-19 zur Verhinderung schwerer Verläufe sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

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

Studie ¹	Pat. ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	Hospitalisierung ⁴	Mortalität ⁵
EPIC-HR [9]	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	2246 (1:1)	6,21 vs 0,77 ⁸ p < 0,001	0,62 vs 0
Dossier	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	1908	6,2 vs 1,1 p < 0,001	1,2 vs 0

¹ Name der klinischen Studie; ² Kurzcharakteristik; ³ N - Anzahl Pat., Randomisierung in Klammern; ⁴ Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bis Tag 28, als Rate in %; ⁵ Mortalität – Sterblichkeit bis Tag 29, als Rate in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Nirmatrelvir / Ritonavir

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das berücksichtigt die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen der Pat.

4.2. Studien

Die Zulassungsstudie EPIC-HR wurde in Nord- und Südamerika, Europa, Asien und Afrika durchgeführt. 41% der Pat. kamen aus den USA. Aufgenommen wurden nicht-hospitalisierte Pat. mit gesicherter SARS-CoV-2-Infektion und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf [9]. Einschlusskriterien waren (alphabetische Reihenfolge):

- Adipositas (BMI ≥ 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/mm³ und HI-Viruslast ≥ 400 Kopien/mL,
- Immunsuppressive Therapie, z. B. Kortikosteroide äquivalent zu Prednison ≥ 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 Pat.. Die Rekrutierung wurde nach der Zwischenauswertung von 75% der geplanten Pat. abgebrochen.

Die in den Einschlusskriterien definierten Risikofaktoren entsprachen jedoch nicht vollumfänglich den vom Robert Koch-Institut (RKI) definierten Risikofaktoren. Infolgedessen wurde für die Nutzenbewertung eine RKI-konforme Teilpopulation der Studie EPIC-HR herangezogen. Pat. dieser Teilpopulation mussten mindestens eine der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- spezifische Vorerkrankung (z. B. Immunsuppression oder Herz-Kreislauf-Erkrankung)
- Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten
- Alter ≥ 60 Jahre
- Body Mass Index (BMI) ≥ 30 aufweisen
- Rauchen.

Die relevante Teilpopulation bestand aus insgesamt 1908 Patientinnen und Patienten von denen 944 mit Nirmatrelvir/Ritonavir und 964 mit Placebo behandelt wurden.

Nach den publizierten Daten wurden die Pat. zwischen Juli und Dezember 2021 rekrutiert. Datenstand für die Analysen zur Gesamtmortalität war der 29. April 2022.

Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

In der RKI-konformen Teilpopulation bis einschl. Tag 28 verstarben im Placebo-Arm 12 Pat. und kein Patient im Verum-Arm. Bis einschließlich Woche 24 verstarben im Placebo-Arm 15 Pat. und kein Patient im Verum-Arm.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Hospitalisierung

Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod aus jeglicher Ursache war der primäre, kombinierte Endpunkt der Zulassungsstudie. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir / Ritonavir.

In der RKI-konformen Teilpopulation wurden im Placebo-Arm 6,2% und im Verum-Arm 1,1% der Pat. hospitalisiert.

4. 3. 2. 2. Patient-Reported Outcome / Lebensqualität

Patienten-berichtete Symptome, allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität wurden mittels validierter Instrumente erhoben. Beim Parameter „Zeit bis zur anhaltenden Linderung von schweren Symptomen bei Studienbeginn“ zeigte sich ein Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir / Ritonavir gegenüber Placebo mit 7 vs 10 Tagen. In den weiteren Erhebungen zur Symptomatik mittels Global Impression Questions, zum allgemeinen Gesundheitsmittels EQ-5D VAS und zur Lebensqualität mittels WPAI COVID-19 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate von unerwünschten Ereignissen lag unter Nirmatrelvir / Ritonavir etwa gleich hoch wie im Placebo-Arm (23,9 vs 22,6%). Die am häufigsten von ärztlicher Seite mit der Medikation in Verbindung gebrachten Nebenwirkungen waren Geschmacksstörungen, Anstieg der D-Dimere, Anstieg der Transaminasen, Kopfschmerzen, Abfall der Kreatinin-Clearance und Erbrechen [9].

Durch die Kombination mit Ritonavir besteht das Risiko von kritischen Arzneimittelinteraktionen, vor allem mit Substraten von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und P-Glykoprotein. Zur Orientierung bezüglich der relevanten Arzneimittelinteraktionen stehen verschiedene Quellen zur Verfügung. Die CYP 3A4-Hemmung hält über 4-5 Tage nach Beendigung der Einnahme von Nirmatrelvir/Ritonavir an.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Auf eine Subgruppenbildung wird verzichtet. Ein Evidenztransfer von den ungeimpften Patientinnen und Patienten in der Studie EPIC-HR auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht, wird für plausibel gehalten.

5. Empfehlungsstärke und Grad der Evidenz

Für Pat. mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen ergibt sich diese Bewertung

Stärke der Empfehlung	A	(Skala: A stark, C schwach)
Qualität der Evidenz	II	(Skala: I höchste Stufe, III niedrigste Stufe)
Index	t	(Nomenklatur: Evidenztransfer)

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Gabe von Nirmatrelvir / Ritonavir führte zu einer signifikanten Reduktion schwerer Verläufe, gemessen an der Rate erforderlicher Krankenhausaufnahmen und an der Mortalität. Die Verträglichkeit von Nirmatrelvir / Ritonavir ist gut, die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag etwa so hoch wie im Placebo-Arm.

Im Kontext der aktuellen Pandemie-Situation sind folgende Punkte zu diskutieren:

Einschlusskriterien

Die Zulassungsstudie schloss Pat. ein, bei denen die Definition einer Hochrisiko-Situation diskutabel ist. Dies wurde teilweise durch eine Anpassung an RKI-Kriterien und Auswertung dieser Teilpopulation korrigiert. Wünschenswert wäre eine größere Studie, in der auch signifikante Unterschiede in den einzelnen Risikokonstellation quantifizierbar gewesen wären.

Wirksamkeit bei den Omikron-Varianten

Die Zulassungsstudie EPIC-HR wurde vor dem Auftreten der Omikron-Varianten durchgeführt. Eine kürzlich publizierte Studie aus Israel zeigte, dass Nirmatrelvir die Hospitalisierungsrate auch während dieser Phase der Pandemie signifikant reduzierte (14,7 Fälle / 100.000 Personentage vs 58,9; HR 0,27) [10]. Allerdings war der Nutzen auf Pat. im Alter ≥ 65 Jahre beschränkt. In Subgruppen auf der Basis medizinischer Risikofaktoren fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Wirksamkeit bei Pat. mit neutralisierenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2

Pat. mit Z. n. mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren von der Studie ausgeschlossen. Sie wurden in die Studie EPIC-SR eingeschlossen. Die Rekrutierung in diese Studie wurde im Juni 2022 vorzeitig aufgrund einer sehr niedrigen Rate an Hospitalisationen und Todesfällen beendet [11]. Hier waren Pat. ohne zusätzliche Risikofaktoren, aber auch geimpfte Pat. mit mindestens einem Risikofaktor, eingeschlossen worden.

Vergleich mit anderen Therapieoptionen

Studien zum Vergleich der verschiedenen, jetzt zur Verfügung stehenden Therapieoptionen liegen nicht vor. Das betrifft sowohl den Vergleich mit oralen Virostatika als auch mit Antikörpern.

Die frühe Nutzenbewertung von Nirmatrelvir / Ritonavir findet unter veränderten Bedingungen statt, nachdem aktuell der Großteil der vulnerablen Personen durch Impfung und/oder Infektion eine Immunreaktion gegen SARS-CoV-2 hat.

6. Literatur

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
3. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-07-28.pdf?__blob=publicationFile
4. Fendler A, de Vries EGE, GeurtsvanKessel CH, Haanen JB, Wörmann B, Turajlic S, von Lilienfeld-Toal M: COVID-19 vaccines in patients with cancer: immunogenicity, efficacy and safety. Nat Rev Clin Oncol 11:1-17, 2022. DOI: [10.1038/s41571-022-00610-8](https://doi.org/10.1038/s41571-022-00610-8)
5. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patientinnen-mit-blut-und-krebserkrankungen/@_@guideline/html/index.html
6. Hierarchisierung von Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe im Kontext der COVID-19-Schutzimpfungen Eine gepoolte GKV-Routinedatenanalyse basierend auf 30 Mio. Versicherten. RKI Epidemiologisches Bulletin 19, 2021, 12. Mai 2021. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/19_21.pdf?__blob=publicationFile

7. <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>
8. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/coronavirus/covid-19-arzneimittel-20220209.pdf>
9. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A et al.: Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med 386:1397-1408, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2118542](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542)
10. Arbel R, Sagy YW, Hoshen M et al.: Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. N Engl J Med 387:790-798, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2204919](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204919)
11. Giesen N, Busch E, Schalk E et al.: AGIHO guideline on evidence-based management of COVID-19 in cancer patients: 2022 update on vaccination, pharmacological prophylaxis and therapy in light of the omicron variant. Manuscript in preparation.
12. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05011513>

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin) in Kooperation mit Prof. Dr. Oliver A. Cornely (Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Zentrum für Klinische Studien, Köln), Dr. Nicola Giesen (Robert-Koch-Krankenhaus, Stuttgart) und Prof. Dr. Marie von Lilienfeld-Toal (Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Intern. Onkologie) erarbeitet.