

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nirmatrelvir/Ritonavir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.06.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nirmatrelvir/Ritonavir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit COVID-19 ^b , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2 Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.
c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sogenannte Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.
d. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19 nicht erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Seit kurzer Zeit sind die Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Remdesivir, Regdanvimab und Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19-Patientinnen und Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Der Wirkstoff Molnupiravir ist noch nicht in der EU zugelassen, kann aber aufgrund der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 des Bundesministeriums für Gesundheit vom 25. März 2022 zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, angewendet werden. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar.
Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Remdesivir, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie C4671005 (nachfolgend als Studie EPIC-HR bezeichnet) herangezogen. Bei der Studie EPIC-HR handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-2/3-Studie zu Nirmatrelvir/Ritonavir. Eingeschlossen wurden nicht hospitalisierte, symptomatische Patientinnen und Patienten in der Frühphase von COVID-19, bei denen ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 vorlag. Die Infektion mit Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) musste mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Test ≤ 5 Tage vor Randomisierung nachgewiesen werden.

Gemäß Einschlusskriterien war zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses für die Patientinnen und Patienten keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr erlaubt (Sauerstoffsättigung ≥ 92 % bei Raumluft), und es durfte keine Notwendigkeit einer Hospitalisierung in den ersten 48 Stunden nach Randomisierung absehbar sein. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hospitalisierte Patientinnen und Patienten waren von der Studie ausgeschlossen. Dementsprechend wurde in der Studie ausschließlich die ambulante Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir untersucht. Zudem waren Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Impfung gegen COVID-19 erhalten haben, von der Studie ausgeschlossen. Es wurden somit in der Studie EPIC-HR ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Impfschutz betrachtet.

Insgesamt wurden 2246 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir (N = 1120) oder der Placebogruppe (N = 1126) zugeteilt.

Die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir erfolgte gemäß Zulassung.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität, Endpunkte zur Morbidität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs). Die Nachbeobachtung betrug gemäß Studienplanung endpunktspezifisch bis zu 24 Wochen.

Relevante Teilpopulation

In die Studie EPIC-HR wurden Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf eingeschlossen. Die in den Einschlusskriterien definierten Risikofaktoren entsprachen jedoch nicht vollumfänglich den vom Robert Koch-Institut (RKI) definierten Risikofaktoren. Infolgedessen wird für die Nutzenbewertung eine RKI-konforme Teilpopulation der Studie EPIC-HR herangezogen. Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulation mussten mindestens 1 spezifische Vorerkrankung (z. B. immunsuppressive Erkrankung oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen) oder die Einnahme von immunschwächenden

Medikamenten oder ein Alter von ≥ 60 Jahre oder ein Body Mass Index (BMI) von ≥ 30 aufweisen oder Rauchen. Die relevante Teilpopulation besteht aus insgesamt 1908 Patientinnen und Patienten von denen 944 mit Nirmatrelvir/Ritonavir und 964 mit Placebo behandelt wurden.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Bei leicht bis moderat symptomatischen COVID-19 sind in der Regel keine spezifischen therapeutischen Maßnahmen erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Remdesivir, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht medikamentöse Therapien (Sauerstoffgabe, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) einzubeziehen.

Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie EPIC-HR stellt insgesamt eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Zwar liegen gemäß Leitlinie auch Empfehlungen zu weiteren spezifischen antiviralen Substanzen für die Frühphase von COVID-19 bei Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf vor, die in der Studie nicht zum Einsatz kamen. Allerdings wird diesen Therapieoptionen gemäß Leitlinien lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Zudem ist davon auszugehen, dass sich die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 im Verlauf der Pandemie insbesondere mit der Zunahme der Immunkompetenz gegenüber SARS-CoV-2 durch Impfungen und vorangegangene Virusexpositionen sowie dem Auftreten neuer Virusvarianten mit potenziell veränderter Pathogenität stetig verändert. Dass spezifische antivirale Substanzen in der Studie EPIC-HR nicht zum Einsatz kamen, bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung daher insgesamt ohne Konsequenz.

Einschränkung der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie

Wie bereits oben beschrieben waren Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen COVID-19 von der Studie EPIC-HR ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung aufgrund von Impfungen und ggf. vorangegangener Virusexposition bereits eine vollständige Immunisierung entsprechend der Definition der Ständigen Impfkommission (STIKO) auf, wodurch sich das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 reduziert. Dementsprechend sind diese Patientinnen und Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung besteht. Bei Patientinnen und Patienten mit unvollständiger Immunisierung oder mit relevantem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen entsprechend der Definition der STIKO kann allerdings weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung bestehen. Gleiches

gilt gemäß Angaben der Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) für Patientinnen und Patienten bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen. In der Studie EPIC-HR waren jedoch nur wenige Patientinnen und Patienten mit komplexen Risikofaktoren eingeschlossen. Der geringe Anteil an Patientinnen und Patienten mit komplexen Risikofaktoren in der Studienpopulation kann u. a. auf das Interaktionspotential von Nirmatrelvir/Ritonavir zurückgeführt werden. So sind Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Induktoren und Arzneimitteln mit starker CYP3A-abhängiger Clearance bei der Gabe von Nirmatrelvir/Ritonavir kontraindiziert. Dies führt dazu, dass gerade ältere, multimorbide Patientinnen und Patienten, welche aufgrund ihrer Vorerkrankungen Arzneimittel mit Interaktionspotenzial einnehmen, von der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ausgenommen sind.

Patientinnen und Patienten, die kein ausreichendes Impfansprechen zeigen und daher nicht vollständig immunisiert sind, wurden nicht in die Studie EPIC-HR eingeschlossen. Ebenso nicht eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf zur Folge haben.

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, ist dennoch plausibel. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

Darüber hinaus waren Patientinnen und Patienten mit einer früheren, molekulardiagnostisch bestätigten SARS-CoV-2 Infektion von der Studie EPIC-HR ausgeschlossen. Jedoch wies etwa die Hälfte der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trotz dieser Einschränkungen gemäß Einschlusskriterien einen positiven Serostatus zu Studienbeginn auf. Für diese Patientinnen und Patienten geht aus den vorliegenden Angaben nicht hervor, ob die vorangegangene Infektion asymptomatisch verlief. Es bleibt unklar, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit positivem Serostatus mit Genesenen nach einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung, die im aktuellen Versorgungskontext einen Großteil der Population des vorliegenden Anwendungsgebiets darstellen, vergleichbar sind.

In Modul 4 A macht der pU keine Angaben dazu, welche Virusvariante bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vorliegt. Aus dem Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) geht jedoch hervor, dass ca. 99 % der Patientinnen und Patienten mit der Delta-Variante infiziert waren. Gemäß Fachinformation zeigt Nirmatrelvir/Ritonavir in vitro jedoch auch eine antivirale Aktivität gegen die Omikron-Variante (B.1.1.529). Daher kann von einer Übertragbarkeit der beobachteten Effekte in der Studie auf die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kursierenden Omikron-Varianten ausgegangen werden.

Zusammenfassend sind auf Basis der Studie EPIC-HR Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die noch keine Impfung gegen COVID-19 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen COVID-19 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. Zudem sind ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende antivirale Aktivität vorliegt.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EPIC-HR als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen verwertbaren Endpunkten, außer Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28, als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse des Endpunkts Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28 wird aufgrund des im Studienverlauf relevant sinkenden Rücklaufs von Fragebogen als hoch eingeschätzt.

Wie bereits beschrieben ist ein Evidenztransfer von den in der Studie EPIC-HR eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie EPIC-HR können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Morbidität

Schwere COVID-19

Für den Endpunkt schwere COVID-19 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache

Für den Endpunkt Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28

Für den Endpunkt Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

COVID-19-Symptome zu Woche 24

Für den Endpunkt COVID-19-Symptome zu Woche 24 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Aktivitätsbeeinträchtigung (Work Productivity and Activity Impairment [WPAI]-COVID-19), Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des EQ-5D)

Für die Endpunkte Aktivitätsbeeinträchtigung erhoben mittels des WPAI-COVID-19 und Gesundheitszustand erhoben über die VAS des EQ-5D liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Bei der Erhebung der SUEs, schweren UEs und Abbrüche wegen UEs wurden im großen Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst. Der pU legt für diese Endpunkte in Modul 4 A zwar Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen vor, allerdings gibt er nicht an, welche Ereignisse als erkrankungsbezogen eingestuft und dementsprechend in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Dies führt dazu, dass die Gesamtraten zu SUEs, schweren UEs und Abbrüche wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Nirmatrelvir/Ritonavir nicht verwertbar sind. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUEs, schweren UEs und Abbrüche wegen UEs werden jedoch keine negativen Effekte von Nirmatrelvir/Ritonavir in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir infrage stellen können. Für die Endpunkte der

Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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 Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Wie beschrieben gilt die folgende Aussage zum Zusatznutzen ausschließlich für erwachsene Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen COVID-19 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen COVID-19 vorliegt bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.

In der Gesamtschau zeigen sich für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, ausschließlich positive Effekte von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Für die Endpunkte Gesamtmortalität und schwere COVID-19 ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Für die Endpunkte Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache und Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28 ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für die Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Jedoch werden auf Basis der verfügbaren Informationen keine negativen Effekte in einem Ausmaß vermutet, welche einen Zusatznutzen infrage stellen könnten.

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir.

Tabelle 3: Nirmatrelvir/Ritonavir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit COVID-19 ^b , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^e	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Diagnose einer SARS-CoV-2 Infektion bei positivem Antigen-Schnelltest sollte durch einen PCR-Test bestätigt werden, insbesondere, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ableiten.</p> <p>c. Es wird empfohlen, bei der Erhebung und Interpretation der Ergebnisse zur Wirksamkeit auch relevante SARS-CoV-2-Mutationsvarianten (z. B. sogenannte Variants of Concern [VOC]) mit zu berücksichtigen.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom Anwendungsgebiet nicht umfasst (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2).</p> <p>e. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19 nicht erforderlich. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Seit kurzer Zeit sind die Wirkstoffe Casirivimab/Imdevimab, Remdesivir, Regdanvimab und Sotrovimab zur Behandlung von COVID-19-Patientinnen und Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, zugelassen. Der Wirkstoff Molnupiravir ist noch nicht in der EU zugelassen, kann aber aufgrund der Allgemeinverfügung zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 des Bundesministeriums für Gesundheit vom 25. März 2022 zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, angewendet werden. Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar.</p> <p>Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Remdesivir, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; VOC: Variants of Concern</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.