

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft zur frühen  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

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

Berlin, den 25. Oktober 2022

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer  
– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft –  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nirmatrelvir/Ritonavir (COVID-19, keine Erfordernis zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1429,

Auftrag: A22-64, Version 1.0, Stand: 29.09.2022:

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5860/2022-07-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nirmatrelvir-Ritonavir\\_D-835.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5860/2022-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nirmatrelvir-Ritonavir_D-835.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2022-07-01-D-835:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/844/>

## Inhaltsverzeichnis

<b>TEIL 1: Allgemeine Aspekte</b> .....	<b>4</b>
Einleitung .....	4
Arzneimittel .....	4
<b>TEIL 2: Spezifische Aspekte</b> .....	<b>5</b>
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .	5
Eingeschlossene Studien.....	6
Studiendesign und Endpunkte .....	6
Studiendesign.....	6
Studiendauer .....	6
Studienpopulation.....	6
Einschlusskriterien.....	6
Ausschlusskriterien (Auswahl) .....	6
Dosierung .....	6
Begleittherapie.....	7
Primärer Endpunkt.....	7
Patientencharakteristika .....	7
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung .....	8
Umsetzung der ZVT und Studiendauer.....	8
Repräsentativität der Studienpopulation .....	8
Endpunkte (Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo) .....	9
RKI-mITT2-Population .....	9
Gesamtmortalität (Woche 24) .....	9
Schwere COVID-19 (COVID-19-bedingte Hospitalisierungen).....	9
Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache.....	9
COVID-19-Symptome (Woche 24).....	9
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) .....	9
Unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Therapieabbruch führten.....	9
Subgruppenanalysen.....	10
Gesamtmortalität (Woche 24) .....	10
Schwere COVID-19 (COVID-19-bedingte Hospitalisierungen).....	10
Bewertung von Effektivität und Sicherheit.....	10
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	11
Fazit.....	12
Literaturverzeichnis .....	12

## **TEIL 1: Allgemeine Aspekte**

### **Einleitung**

COVID-19 (Coronavirus-Krankheit 2019) wird durch ein neuartiges, erstmalig im Dezember 2019 nachgewiesenes Coronavirus (SARS-CoV-2) verursacht. Aufgrund der leichten Übertragbarkeit von SARS-CoV-2 hat sich COVID-19 innerhalb kurzer Zeit weltweit ausgebreitet und wurde am 11. März 2020 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Pandemie eingestuft. In den meisten Fällen manifestiert sich die Erkrankung als Atemwegsinfektion mit den Leitsymptomen Husten, Fieber und Schnupfen, teils in Kombination mit neurologischen (v. a. Geschmacks- und Geruchsverlust) und gastrointestinalen Symptomen. COVID-19-Verläufe variieren stark in ihrem Schweregrad von asymptomatischen Verläufen bis hin zu Pneumonien mit Lungenversagen und Tod (1). Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 werden fortlaufend dem aktuellen Kenntnisstand angepasst. Relevant für den deutschen Versorgungskontext ist insbesondere die S3-Leitlinie zur stationären Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 (2) und die S2e-Leitlinie der DEGAM (3) mit Empfehlungen zur ambulanten Versorgung.

### **Arzneimittel**

Nirmatrelvir/Ritonavir ist zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Nirmatrelvir ist ein Inhibitor der 3-CL („chymotrypsin-like cysteine“)-Protease und stört hierdurch die Replikation von SARS-CoV-2. Der vor allem aus der Therapie von HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) bekannte Wirkstoff Ritonavir dient lediglich der Hemmung des CYP3A-vermittelten Abbaus von Nirmatrelvir. Durch die höheren Plasmaspiegel soll die Wirksamkeit von Nirmatrelvir verbessert werden.

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir wird bewertet bei Erwachsenen mit COVID-19. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.14]

**Tabelle 1:** Fragestellung der Nutzenbewertung von Nirmatrelvir/Ritonavir

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

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).  
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/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/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/Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Remdesivir, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nichtmedikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.  
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2

Die AkdÄ folgt der Festlegung der ZVT durch den G-BA. Eine antivirale Therapie ist in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion nur bei Risikofaktoren für einen schweren Verlauf indiziert. Entsprechend aktuellen Empfehlungen sind Nirmatrelvir/Ritonavir und Remdesivir hierfür die erste Wahl, wobei die Therapie mit Remdesivir im ambulanten Bereich aufgrund der notwendigen Überwachung des Patienten schwierig umzusetzen ist. Als zweite Wahl wird Molnupiravir empfohlen (4;5). Neutralisierende monoklonale Antikörper stellen gegenwärtig keine Option dar, da gegenüber der dominierenden BA.5-Variante (Anteil von 97 % in KW 38/2022) (6) keine (Casirivimab/Imdevimab) bzw. nur eine deutlich reduzierte Wirksamkeit (Sotrovimab, Tixagivimab/Cilgavimab) besteht (7).

Die supportive Therapie ambulanter Patienten bei COVID-19 wird in der S2e-Leitlinie der DEGAM nicht näher spezifiziert. Sofern eine Fiebersenkung erforderlich ist, sollte – wie auch bei anderen Atemwegsinfektionen – bei älteren Patienten vorzugsweise Paracetamol verwendet werden. Eine Thrombembolieprophylaxe wird nicht routinemäßig, sondern nur in Einzelfällen bei schwer erkrankten, zumindest teilweise immobilen Patienten empfohlen (3).

## **Eingeschlossene Studien**

Durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) wurde die Studie EPIC-HR vorgelegt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.15–I.19; I.22–I.24; Dossier pU, Modul 4A, S. 82–94, S. 384–401]

## **Studiendesign und Endpunkte**

### **Studiendesign**

- doppelblinde, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Nirmatrelvir/Ritonavir mit Placebo im Verhältnis 1:1

### **Studiendauer**

- Screening 48 Stunden, Behandlung 5–6 Tage, Beobachtung 24 Wochen

### **Studienpopulation**

- randomisierte Patienten: n = 2246
- RKI-mITT2-Population (Ausschluss von Patienten mit einem BMI von 25–29 kg/m<sup>2</sup> als einzigem Risikofaktor): n = 1908

### **Einschlusskriterien**

- Symptome von COVID-19 und RT-PCR bestätigte SARS-CoV-2-Infektion ≤ 5 Tage vor Randomisierung
- ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren Verlauf (Alter ≥ 60 Jahre; BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>, derzeitiges Rauchen, immunsuppressive Erkrankung oder Therapie, chronische pulmonale, renale oder kardiovaskuläre Erkrankung, Hypertonus, Diabetes mellitus, aktive Krebserkrankung)
- Sauerstoffsättigung ≥ 92 % bei Raumluft

### **Ausschlusskriterien (Auswahl)**

- Zustand nach Impfung gegen SARS-CoV-2 oder Zustand nach Infektion mit SARS-CoV-2
- absehbar notwendige Hospitalisierung innerhalb von 48 Stunden nach Randomisierung
- mäßige bis schwere Niereninsuffizienz (eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- aktive Lebererkrankung (AST oder ALT Level ≥ 2,5 X ULN, Gesamtbilirubin ≥ 2 X ULN)

### **Dosierung**

- Nirmatrelvir 300 mg/Ritonavir 100mg oder Placebo alle 12 Stunden für 5 Tage oral als Tablette

## Begleittherapie

- zusätzliche Standardtherapie gemäß lokalen Richtlinien
- nicht erlaubt: COVID-19-Rekonvaleszentenplasma, starke CYP3A4-Induktoren und Medikamente mit starker CYP3A-abhängiger Clearance

## Primärer Endpunkt

- kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28

## Patientencharakteristika

Für die Nutzenbewertung wird durch das IQWiG eine Teilpopulation der Studie EPIC-HR herangezogen (RKI-mITT2-Population), die sich von der Gesamtpopulation durch den Ausschluss von Patienten mit einem BMI von 25–29 kg/m<sup>2</sup> als einzigem Risikofaktor unterscheidet. In der RKI-mITT2-Population sind die häufigsten Risikofaktoren Nikotinkonsum (46 %), BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> (43 %), Hypertonus (39 %) und Alter ≥ 60 Jahre (26 %). Es ist unklar, weshalb das IQWiG nicht auch bezüglich der Altersgrenze die restriktivere Definition des RKI übernimmt, nach welcher erst Personen ab 65 Jahren als Risikogruppe gelten (8). Die Patientencharakteristika der RKI-mITT2-Population sind zwischen den Armen ausgeglichen (Tabelle 2). Männer und Frauen wurden zu gleichen Teilen eingeschlossen. Die Patienten waren im Mittel 48 Jahre alt. 34 % der Patienten kamen aus Europa und 41 % aus den USA.

**Tabelle 2:** Patientencharakteristika Studie EPIC-HR (RKI-mITT2-Population)

	Nirmatrelvir/Ritonavir (n = 944)	Placebo (n = 964)
Alter, MW	47 Jahre	48 Jahre
Alter ≥ 60 Jahre	24 %	27 %
Alter ≥ 65 Jahre	15 %	15 %
Männer	50 %	53 %
Symptombdauer ≤ 3 Tage	67 %	66 %
positive Serologie	52 %	51 %
COVID-19 mAb	6 %	6 %

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; mAb: monoklonaler Antikörper; MW: Mittelwert

Eine Studienteilnahme war nicht möglich, wenn die Patienten gegen SARS-CoV-2 geimpft oder bereits zu einem früheren Zeitpunkt mit SARS-CoV-2 infiziert waren. Trotz dieser Ausschlusskriterien wiesen die Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung einen positiven Antikörpertiter auf. Eine Differenzierung zwischen IgG- und IgM-

Antikörpern erfolgte nicht. Es ist unklar, ob der Antikörpernachweis auf einer früheren, nicht diagnostizierten SARS-CoV-2-Infektion beruhte oder Ausdruck einer aktuellen Immunreaktion gegen SARS-CoV-2 war. Laut aktuellem Forschungsstand findet eine Serokonversion nur selten in Woche 1 bis 2 nach Symptombeginn statt (9). Es ist deshalb davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Patienten vor Studieneinschluss unbemerkt von COVID-19 genesen war.

### **Eignung der Studien zur Nutzenbewertung**

#### **Umsetzung der ZVT und Studiendauer**

Das Studienprotokoll von EPIC-HR erlaubte jede COVID-19-Therapie gemäß lokalen Standards mit Ausnahme von Rekonvaleszentenplasma. Dieser Ausschluss erscheint unproblematisch, da sich die aktuelle S3-Leitlinie mit einer starken Empfehlung gegen Rekonvaleszentenplasma ausspricht (2). Eine spezifische COVID-19-Therapie mit monoklonalen Antikörpern erfolgte in beiden Armen bei 6 % der Patienten. Es ist unklar, welche monoklonalen Antikörper verabreicht wurden. Im Studienverlauf erhielten im Placeboarm mehr Patienten Dexamethason oder eine Sauerstofftherapie als unter Nirmatrelvir/Ritonavir (Dexamethason: 5,3 % vs. 2,1 %, Sauerstoff: 4,8 % vs. 0,9 %). Sowohl Dexamethason als auch Sauerstoff sind nur bei einem schwereren Erkrankungsverlauf indiziert. Die seltenere Gabe im Interventionsarm ist vereinbar mit der geringeren COVID-19-bedingten Hospitalisierungsrate unter Nirmatrelvir/Ritonavir (siehe unten). Es liegen nur spärliche Angaben zur symptomatischen Begleittherapie vor. In beiden Armen erhielten im Studienverlauf etwa die Hälfte der Patienten NSAR (Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen). Eine Thrombembolieprophylaxe mit Enoxaparin-Natrium erfolgte selten (2 % unter Nirmatrelvir/Ritonavir, 3 % unter Placebo). Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass insgesamt von einer ausreichenden Umsetzung der ZVT ausgegangen werden kann. Auch die Studiendauer ist aus Sicht der AkdÄ für die vorliegende Fragestellung ausreichend. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.10–I.27; Dossier pU, Modul 4A, S. 93–94]

#### **Repräsentativität der Studienpopulation**

Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung von EPIC-HR (Juli bis Dezember 2021) war die Delta-Variante vorherrschend (Nachweis der Delta-Variante bei 99 % der Patienten) (10). In-vitro-Untersuchungen zeigen eine vergleichbare antivirale Aktivität von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber den aktuell dominierenden Omikron-Varianten (11). Allerdings führt die Omikron-Variante zu leichteren Krankheitsverläufen als die Delta-Variante: Sie geht mit einem geringeren Hospitalisierungsrisiko einher und auch das Risiko, an COVID-19 zu versterben, ist deutlich geringer (12). Das Ausgangsrisiko für schwere COVID-19-Verläufe war deshalb in der Studienpopulation von EPIC-HR höher als in der aktuellen Versorgungssituation.

Laut Zwischenergebnissen der Studie CORONA-Monitoring bestand in Deutschland zum Jahreswechsel 2021/22 bei 92 % der Erwachsenen ein positiver Serostatus (13). Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl seropositiver Personen durch Infektionen und Impfungen seitdem weiter angestiegen ist. Der Anteil von Patienten mit positiver Serologie war in der Studie EPIC-HR somit deutlich niedriger als in der jetzigen Bevölkerung in

Deutschland (52 % vs. > 92 %). Zudem waren die seropositiven Studienpatienten in EPIC-HR ausschließlich asymptomatisch genesen, während die Immunität bei Erwachsenen gegenwärtig sowohl auf durchgemachten Infektionen als auch auf Impfungen beruht (2-fach-Impfung bei 85 % und 3-fach-Impfung bei 72 % der erwachsenen Bevölkerung) (14). Die höhere Immunität der Bevölkerung führt – ebenso wie die neuen SARS-CoV-2-Varianten – zu einem geringeren Risiko für schwere COVID-19-Verläufe als in der Studienpopulation von EPIC-HR.

Laut RKI besteht ein „stark erhöhtes Risiko“ für schwere COVID-19-Verläufe bei Personen mit einem Alter  $\geq 65$  Jahren, Diabetes mellitus, chronischen Nierenbeschwerden und Adipositas mit BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (8). Diese Patientengruppen wurden in der Studie EPIC-HR wenig (15 % mit Alter  $\geq 65$  Jahren, 14 % mit Diabetes mellitus) oder nahezu überhaupt nicht (1 % mit chronischen Nierenerkrankungen) untersucht. Daten zu Patienten mit einem BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> liegen nicht vor. Aus Sicht der AkdÄ stellen zudem Patienten mit immunsuppressiven Erkrankungen oder immunsuppressiven Therapien eine besonders relevante Zielgruppe für Nirmatrelvir/Ritonavir dar. Auch diese Patienten sind in der Studie EPIC-HR nicht ausreichend repräsentiert (1 % der eingeschlossenen Patienten).

### **Endpunkte (Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo)**

[IQWiG Dossierbewertung, S. I.28–I.38; Dossier pU, Modul 4A, S. 97–336]

#### **RKI-mITT2-Population**

##### **Gesamtmortalität (Woche 24)**

- RKI-mITT2-Population: 0 % vs. 1,6 %; relatives Risiko (RR) 0,03 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,00–0,55); p = 0,017

##### **Schwere COVID-19 (COVID-19-bedingte Hospitalisierungen)**

- 1,1 % vs. 6,2 %; RR 0,17 (95 % CI 0,09–0,33); p < 0,001

##### **Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache**

- 0 % vs. 0,9 %; RR 0,05 (95 % CI 0,00–0,92); p = 0,044

##### **COVID-19-Symptome (Woche 24)**

- 3,9 % vs. 3,5 %; RR 1,11 (95 % CI 0,70–1,76); p = 0,651

##### **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**

- 1,8 % vs. 6,8 %; HR 0,26 (95 % CI 0,15–0,44); p < 0,001

##### **Unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Therapieabbruch führten**

- 1,8 % vs. 4,3 %; HR 0,42 (95 % CI 0,24–0,74); p = 0,003

## Subgruppenanalysen

### Gesamtmortalität (Woche 24)

#### *Baseline-Serologie (p für Interaktion: 0,554)*

- positive Serologie: 0 % vs. 0,6 %; RR 0,14 (0,01–2,76); p = 0,198
- negative Serologie: 0 % vs. 2,6 %; RR 0,04 (0,00–0,70); p = 0,027

#### *Hypertonie (p für Interaktion: 0,436)*

- mit Hypertonie: 0 % vs. 3,5 %; RR 0,04 (0,00–0,65); p = 0,024
- ohne Hypertonie: 0 % vs. 0,3 %; RR 0,20 (0,01–4,19); p = 0,301

#### *Alter (p für Interaktion: nicht angegeben)*

- Alter < 65 Jahre: 0 % vs. 0,7 %; RR nicht angegeben
- Alter ≥ 65 Jahre: 0 % vs. 6,1 %; RR nicht angegeben

### Schwere COVID-19 (COVID-19-bedingte Hospitalisierungen)

#### *Baseline-Serologie (p für Interaktion: nicht angegeben)*

- positive Serologie: 0,4 % vs. 1,6 %; RR 0,25 (0,05–1,19); p = 0,081
- negative Serologie: 1,8 % vs. 11,4 %; RR nicht angegeben

#### *Hypertonie (p für Interaktion: 0,234)*

- mit Hypertonie: 1,4 % vs. 11,2 %; RR 0,12 (0,05–0,31); p < 0,001
- ohne Hypertonie: 0,9 % vs. 3,1 %; RR 0,28 (0,10–0,75); p = 0,011

#### *Alter (p für Interaktion: nicht angegeben)*

- Alter < 65 Jahre: 1,1 % vs. 5,0 %; RR nicht angegeben
- Alter ≥ 65 Jahre: 0,7 % vs. 12,8 %; RR 0,05 (0,01–0,41); p = 0,005

## Bewertung von Effektivität und Sicherheit

In der RKI-mITT2-Population der Studie EPIC-HR wurde die Sterblichkeit unter Nirmatrelvir/Ritonavir signifikant um absolut 1,6 % gesenkt. „Schwere COVID-19“ wurde durch den pU operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von COVID-19. Unter Nirmatrelvir/Ritonavir wurden signifikant seltener Patienten aufgrund von COVID-19 stationär aufgenommen (absolute Risikoreduktion von 5,1 %). In den vorliegenden Unterlagen werden keine Kriterien angegeben, die – in Abgrenzung zu einer Hospitalisierung mit COVID-19 – für eine COVID-19-bedingte Hospitalisierung erfüllt sein müssen. Ergänzende Angaben zur Hospitalisierungsrate jeglicher Ursache wären wünschenswert gewesen. Der insgesamt geringere Bedarf an intensivmedizinischer Betreuung spricht jedoch dafür, dass unter Nirmatrelvir/Ritonavir auch die Rate an Gesamthospitalisierungen reduziert wurde.

Wie oben dargelegt, besteht aktuell aufgrund des Vorherrschens von Omikron-Varianten und des hohen Anteils (mehrfach) Immunisierter ein durchschnittlich geringeres Risiko für schwere COVID-19-Verläufe als unter den Studienbedingungen von EPIC-HR. Bei

insgesamt niedrigerem Ausgangsrisiko ist deshalb von einer geringeren absoluten Risikoreduktion (ARR) durch Nirmatrelvir/ Ritonavir auszugehen als in der Studie EPIC-HR gezeigt. Bereits eine alleinige, asymptomatische Infektion verringerte in Subgruppenanalysen der Studie EPIC-HR den Effekt von Nirmatrelvir/Ritonavir auf die Sterblichkeit und auf COVID-19-bedingte Hospitalisierungen deutlich: Bei seropositiven Patienten wurde lediglich eine nicht signifikante ARR von 0,6 % bezüglich der Sterblichkeit (vs. 2,6 % bei seronegativen Patienten) und eine ebenfalls nicht signifikante ARR von 1,2 % bezüglich COVID-19-bedingter Hospitalisierungen (vs. 9,6 % bei seronegativen Patienten) erreicht.

Die absolut größten Effekte von Nirmatrelvir/Ritonavir zeigten sich bei Patienten  $\geq 65$  Jahren. Auch das Vorliegen einer Hypertonie scheint klinisch relevant die Effektstärke von Nirmatrelvir/Ritonavir zu beeinflussen. Für Patienten mit Immunsuppression, chronischen Nierenerkrankungen und einem BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> liegen keine bzw. keine aussagekräftigen Daten aus der Studie EPIC-HR vor. Von besonderem klinischem Interesse wären darüber hinaus Angaben zur Effektivität von Nirmatrelvir/Ritonavir bei älteren Patienten mit vorbestehender Immunität gewesen.

Der pU untersucht als spezifische UE „Herzrhythmusstörungen“ sowie „arrhythmiebezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome“. Diese traten sehr selten und nicht gehäuft unter Nirmatrelvir/Ritonavir auf. Die häufigsten UE unter Nirmatrelvir/Ritonavir waren Störungen des Geruchs- und Geschmackssinnes (6 %) sowie Durchfall (3 %). Hypertonus und Muskelschmerzen traten selten ( $< 1$  %), aber numerisch häufiger unter Nirmatrelvir/Ritonavir auf. Alle genannten UE sind bekannte Risiken von Ritonavir (15).

Die Gesamtrate der UE wird wesentlich von erkrankungsbezogenen Ereignissen beeinflusst. In einer Sensitivitätsanalyse schloss der pU zwar „progressionsbezogene Ereignisse“ aus, die getroffene Auswahl wird jedoch nicht erläutert. Die AkdÄ stimmt dem IQWiG deshalb zu, dass die Angaben des pU zu den UE nicht verwertbar sind. Die geringe SUE-Rate unter Nirmatrelvir/Ritonavir und die im Vergleich zu Placebo niedrige Abbruchquote sprechen jedoch gegen ein relevantes Schadensignal unter Studienbedingungen. Aus Sicht der AkdÄ sollte aufgrund des hohen Interaktionspotenzials mithilfe versorgungsnaher Daten überprüft werden, ob bei multimorbiden Patienten im Versorgungsalltag höhere SUE-Raten auftreten.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Das IQWiG sieht aufgrund der gezeigten Mortalitätsreduktion und dem geringeren Risiko für COVID-19-bedingte Hospitalisierungen einen erheblichen Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir, beschränkt diesen jedoch auf zwei Patientengruppen: 1. Patienten ohne vollständige Immunisierung gegen COVID-19 (unzureichende Anzahl von Impfungen oder relevantes Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen), 2. Patienten mit vollständiger Immunisierung und Immunkompetenz, aber komplexen Risikofaktoren. Nach Einschätzung des IQWiG reduziert der Evidenztransfer von der Studienpopulation zu den versorgungsrelevanten Zielgruppen die Aussagesicherheit der Studie EPIC-HR, sodass laut IQWiG lediglich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen besteht.

Die Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir ist entsprechend der Zulassung auf Patienten mit einem „erhöhten Risiko“ für schwere COVID-19-Verläufe beschränkt. Es ist anzunehmen, dass Patienten mit Risikofaktoren gemäß RKI-Definition (8) weiterhin ein relativ erhöhtes Risiko im Vergleich zur Gesamtbevölkerung haben. Das absolute Risiko für schwere COVID-19-Verläufe ist jedoch bei einer Infektion mit der dominierenden Omikron-Variante und einer Immunisierung durch Impfung und/oder Genesung deutlich niedriger als zu Beginn der Pandemie.

Zielpopulation von Nirmatrelvir/Ritonavir sind aus Sicht der AkdÄ diejenigen Patienten, die in der gegenwärtigen Versorgungssituation weiterhin ein klinisch relevant erhöhtes absolutes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe aufweisen („Hochrisikogruppe“). Neben der vom IQWiG definierten Hauptzielgruppe (nicht oder unvollständig immunisierte Patienten mit Risikofaktoren) gehören auch bestimmte Kollektive vollständig geimpfter, immunkompetenter Patienten zur Hochrisikogruppe. Das IQWiG lässt offen, bei welchen „komplexen Risikofaktoren“ trotz vollständiger Immunisierung ein hohes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe besteht. Auch aus Sicht der AkdÄ ist unklar, in welchem Maße die Risikofaktoren, die durch das RKI ursprünglich für Ungeimpfte während der Delta-Welle ermittelt wurden, bei vollständig Geimpften das Risiko für schwere COVID-19-Verläufe bei einer Infektion mit der Omikron-Variante bestimmen.

Zielpopulation in der Versorgung ist somit eine heterogene, schwer abgrenzbare Hochrisikogruppe, die sich durch ihre Immunität und die Infektion mit der Omikron-Variante wesentlich von der Studienpopulation unterscheidet. Aus Sicht der AkdÄ schränkt der Evidenztransfer von der Studienpopulation auf diese Zielgruppe nicht nur die Aussage-sicherheit ein, sondern beeinflusst auch in einem schlecht abschätzbaren Ausmaß die zu erwartende Effektstärke. Subgruppenanalysen legen nahe, dass der Zusatznutzen für bestimmte Patientenkollektive ein erhebliches Ausmaß erreicht, während zugleich für andere Patientengruppen der Zusatznutzen nur gering ist oder vollständig fehlt. Es könnte hilfreich sein, für die seropositiven und seronegativen Kollektive von EPIC-HR separat zu untersuchen, welche Faktoren das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf relevant beeinflussen. Auf Basis der vorliegenden Studiendaten aus EPIC-HR kann nach Einschätzung der AkdÄ der Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir nicht quantifiziert werden. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.39–I.42]

## **Fazit**

Die AkdÄ sieht einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Nirmatrelvir/Ritonavir bei Erwachsenen mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

## **Literaturverzeichnis**

1. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=13490888](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=13490888) (Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19). Letzter Zugriff: 14. Oktober 2022.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-001LGI\\_S3\\_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-)

- COVID-19\_2022-03.pdf (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). AWMF-Register-Nr. 113/00, Stand: Februar 2022.
3. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): DEGAM Leitlinie: SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-054l\\_S2e\\_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte\\_2022-02\\_2.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-054l_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-02_2.pdf) (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). S2e-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 053-054, Version 22, Stand: Februar 2022.
  4. Kaduszkiewicz H, Kochen MM, Kluge S et al.: Recommendations for the outpatient drug treatment of patients with COVID-19. Dtsch Arztebl Int 2022; 119: 342-349.
  5. Robert Koch-Institut (RKI): Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19) Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Antivirale\\_Therapie\\_Fruehphase.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). Berlin, Stand: 29. September 2022.
  6. Robert Koch-Institut (RKI): Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2022-10-06.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-10-06.pdf?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). Berlin, Stand: 6. Oktober 2022.
  7. Robert Koch-Institut (RKI): Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Monoklonale\\_AK.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). Berlin, Stand: 23. Juni 2022.
  8. Robert Koch-Institut (RKI): Journal of Health Monitoring: Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe in Deutschland. Auswertungen der Studie GEDA 2019/2020-EHIS (Gesundheitsberichterstattung des Bundes gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS): [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloads/JoHM\\_S2\\_2021\\_Risikogruppen\\_COVID\\_19.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloads/JoHM_S2_2021_Risikogruppen_COVID_19.pdf?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). Berlin, Stand: Februar 2021.
  9. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Vorl\\_Testung\\_nCoV.html?nn=13490888#doc13490982bodyText33](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html?nn=13490888#doc13490982bodyText33) (Antikörpernachweise (Indirekter Nachweis einer Infektion)). Letzter Zugriff: 14. Oktober 2022.
  10. European Medicines Agency (EMA): Paxlovid® – (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Cyano-2-((3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethyl)-3-((2S)-3,3-dimethyl-2-(2,2,2 trifluoroacetamido) butanoyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide (PF-07321332) / ritonavir: EPAR (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). EMA/95110/2022-Rev, Procedure No. EMEA/H/C/005973/0000. Amsterdam, 27. Januar 2022.
  11. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Paxlovid 150 mg + 100 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2022.
  12. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Risikobewertung.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html) (Risikobewertung zu COVID-19). Letzter Zugriff: 14. Oktober 2022.
  13. Robert Koch-Institut (RKI): SARS-CoV-2-Seroprävalenz in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland – Aktualisierung September 2022 [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/AK-Studien/Factsheet.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/AK-Studien/Factsheet.pdf?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). Berlin, Stand: 7. September 2022.
  14. Robert Koch-Institut (RKI): Monitoring des COVID-19-Impfgeschehens in Deutschland Monatsbericht des RKI vom 29.09.2022 [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Monatsberichte/2022-09-29.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Monatsberichte/2022-09-29.pdf?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 13. Oktober 2022). Berlin, Stand: 29. September 2022.
  15. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A et al.: Oral Nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. N Engl J Med 2022; 386: 1397-1408.