

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Nirmatrelvir/Ritonavir (COVID-19)

Vom 15. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. November 2022 (BAnz AT 20.01.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Nirmatrelvir/Ritonavir wie folgt ergänzt:**

Nirmatrelvir/Ritonavir

Beschluss vom: 15. Dezember 2022
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2022
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Januar 2022):

Paxlovid wird angewendet 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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Dezember 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-64) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil in der Gesamtmortalität
Morbidität	↑	Vorteile bei den Endpunkten schwere COVID-19, Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache und Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie EPIC-HR: placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase-2/3-Studie; direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo

Mortalität

Studie EPIC-HR Endpunkt	Nirmatrelvir/Ritonavir		Placebo		Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität	944	0 (0)	964	15 (1,6)	0,03 [0,00; 0,55]; 0,017

Morbidität

Studie EPIC-HR Endpunkt	Nirmatrelvir/Ritonavir		Placebo		Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Schwere COVID-19	944	10 (1,1)	964	60 (6,2)	0,17 [0,09; 0,33]; < 0,001 ^a
Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache	944	0 (0)	964	9 (0,9)	0,05 [0,00; 0,92]; 0,044
COVID-19-Symptome zu Woche 24	944	37 (3,9)	964	34 (3,5)	1,11 [0,70; 1,76]; 0,651
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI)	keine verwertbaren Daten ^b				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^b				
Studie EPIC-HR Endpunkt	Nirmatrelvir/Ritonavir		Placebo		Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28	928	16 [15; 17] 588 (63,4)	955	20 [19; 22] 522 (54,7)	1,30 [1,16; 1,47]; < 0,001

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben

Nebenwirkungen

Studie EPIC-HR Endpunkt	Nirmatrelvir/Ritonavir		Placebo		Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
UEs (ergänzend dargestellt)	keine verwertbaren Daten ^d				
SUEs	keine verwertbaren Daten ^d				
schwere UEs ^e	keine verwertbaren Daten ^d				
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten ^d				

- a. Berechnung des IQWiG von RR, KI und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)
- b. keine verwertbaren Daten aufgrund von unzureichenden Rücklaufquoten
- c. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert nach Behandlung, Viruslast zu Baseline, Serologiestatus zu Baseline, Region, Behandlung oder geplante Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 zu Studienbeginn, Zeit zwischen Auftreten der Symptome und Gabe der ersten Dosis (≤ 3 Tage, > 3 Tage) und die Interaktion zwischen Behandlung und Kovariablen.
- d. Der pU legt keine Angaben dazu vor, welche Ereignisse er als erkrankungsbezogen einstuft. Vom pU angegebene Gesamtraten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse: SUEs: 6 (0,6 %) [Nirmatrelvir/Ritonavir] vs. 8 (0,8 %) [Placebo]; schwere UEs: 21 (2,2 %) [Nirmatrelvir/Ritonavir] vs. 26 (2,7 %) [Placebo]; Abbruch wegen UEs: 11 (1,2 %) [Nirmatrelvir/Ritonavir] vs. 14 (1,5 %) [Placebo].
- e. Schwere UEs sind operationalisiert als DAIDS-Grad ≥ 3 .

Verwendete Abkürzungen:

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

ca. 218 000 – 1 307 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Paxlovid (Wirkstoffkombination: Nirmatrelvir/Ritonavir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_de.pdf

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nirmatrelvir/Ritonavir	1 084,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Angaben des pharmazeutischen Unternehmers)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir zur Behandlung von Erwachsenen mit COVID-19 eingesetzt werden können:

Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken