

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4	Therapiekosten	13
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir eingesetzt werden können	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Beschlussdatum vom 20. Januar 2022 hat der G-BA eine Ausnahmeregelung zur zeitlich befristeten Aussetzung der Pflicht zur Übermittlung des Dossiers für das Verfahren der Nutzenbewertung des Arzneimittels Paxlovid zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), das sich während der fortbestehenden sehr hohen Gefährdung durch COVID-19 für die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland in einem sog. „Rolling-Review“-Verfahren der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) befindet, beschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer wurde aufgefordert, nach Ablauf der Aussetzungsfrist ein vollständiges Dossier nach Kap. 5 § 11 VerFO zu übermitteln. Die zeitlich befristete Aussetzung der Pflicht zur Übermittlung des Dossiers nach Kap. 5 § 11 VerFO lässt die an die maßgeblichen Zeitpunkte nach Kap. 5 § 8 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 und 2 VerFO anknüpfenden Rechtswirkungen unberührt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Juni 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nirmatrelvir/Ritonavir nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) gemäß Fachinformation

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 15.12.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirmatrelvir/Ritonavir:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab, Remdesivir, Sotrovimab und Tixagevimab/Cilgavimab sind zugelassen zur Behandlung von COVID-19 bei Patienten, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.

zu 2. Im Anwendungsgebiet der Therapie von COVID-19, ohne Bedarf einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr und mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf, sind keine nicht-medikamentösen Behandlungen angezeigt.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Remdesivir nach § 35a SGB V vom 16. September 2021 und 7. Juli 2022.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Casirivimab/Imdevimab nach § 35a SGB V vom 6. Oktober 2022.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Sotrovimab nach § 35a SGB V vom 3. November 2022.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt

Zum aktuellen Zeitpunkt orientiert sich die Behandlung von COVID-19 an der klinischen Ausprägung (mild, schwer) mit den vorwiegenden Symptomen.

Ein überwiegender Anteil der Erwachsenen mit leichter bis moderater, symptomatischer COVID-19 kann ambulant (d.h. in häuslicher Isolation) betreut werden. Spezifische therapeutische Maßnahmen sind in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19 nicht erforderlich. Bei Personen in ambulanter Betreuung können supportive Maßnahmen z.B. Analgetika oder Antipyretika und bei

älteren und/oder vorerkrankten Patientinnen und Patienten ggf. eine Thromboembolieprophylaxe beinhalten.

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurden die Wirkstoffe Remdesivir, Casirivimab/Imdevimab und Sotrovimab durch den G-BA bewertet.

Für Remdesivir wurde für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Bisher besteht nur begrenzte Erfahrung mit diesem Wirkstoff in der Versorgung, weshalb der Stellenwert bisher nicht abschließend beurteilbar ist. Daher wird Remdesivir nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

Für Casirivimab/Imdevimab wurde für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, für die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und bei denen die Infektion mit einer Virusvariante erfolgt, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Die Virusvarianten, gegenüber denen Casirivimab/Imdevimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, kursieren derzeit nicht mehr. Für Casirivimab/Imdevimab konnte gegenüber den derzeit dominierenden Omikron-Varianten keine ausreichende Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests nachgewiesen werden. Folglich hat der G-BA für Patientinnen und Patienten mit COVID-19 durch eine Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Casirivimab/Imdevimab keine ausreichende Wirksamkeit aufweist, keinen Zusatznutzen feststellen können. Daher wird Casirivimab/Imdevimab zum jetzigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirmatrelvir/Ritonavir bestimmt. Für Sotrovimab wurde für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen, für die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht und bei denen die Infektion mit einer Virusvariante erfolgt, gegenüber der Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Die Virusvarianten, gegenüber denen Sotrovimab eine ausreichende Wirksamkeit aufweist, kursieren derzeit nicht mehr. Für Sotrovimab konnte gegenüber den derzeit dominierenden Omikron-Varianten nur eine deutlich reduzierte Wirksamkeit anhand von in vitro Neutralisationstests nachgewiesen werden. Folglich hat der G-BA für Patientinnen und Patienten mit COVID-19 durch eine Infektion mit einer Virusvariante, gegenüber der Sotrovimab eine deutlich reduzierte oder keine ausreichende Wirksamkeit aufweist, keinen Zusatznutzen feststellen können. Daher wird Sotrovimab zum jetzigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirmatrelvir/Ritonavir bestimmt.

Seit kurzer Zeit sind darüber hinaus die Wirkstoffe Regdanvimab (in Deutschland derzeit nicht verfügbar) und Tixagevimab/Cilgavimab zur Behandlung von COVID-19-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 des Bundesministeriums für Gesundheit vom 25. März 2022 zum Bezug und zur Anwendung monoklonaler Antikörper und zum Bezug und zur Abgabe antiviraler, oral einzunehmender Arzneimittel gegen COVID-19 zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein

erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines schweren COVID-19-Verlaufs angewendet werden.

Die klinische Bedeutung dieser Therapieoptionen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht beurteilbar. Auch wird den antiviralen Substanzen in den Leitlinien derzeit lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit diesen Wirkstoffen in der Versorgung stellen diese Wirkstoffe zum jetzigen Zeitpunkt keinen Bestandteil der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es zu einer Verschlechterung der Symptome kommen, sodass eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 angezeigt sein kann. Diese Therapiesituation wird für den Behandlungsbeginn mit Nirmatrelvir/Ritonavir nicht mehr vom vorliegenden Anwendungsgebiet adressiert. In diesen Fällen kann, insbesondere bei einer schweren Organbeteiligung (Lunge, Niere), auch eine intensivmedizinische Intervention notwendig sein. Für Erwachsene mit schwereren Verläufen, die einer Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bedürfen, können supportive Maßnahmen unter anderem die frühzeitige Sauerstoffgabe oder bei schwerer respiratorischer Beeinträchtigung auch die mechanische Beatmung sowie in Abhängigkeit der Vor- und Begleiterkrankungen eine Thromboseprophylaxe bzw. therapeutische Antikoagulation und eine bilanzierte Flüssigkeitstherapie beinhalten. Eine Prävention von Sekundärinfektionen sowie eine leitliniengerechte Sepsistherapie sollte gegeben sein.

Entsprechend der S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 soll eine Therapie mit Dexamethason bei Patienten mit Low-Flow/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver/invasiver Beatmung erfolgen. Da dies spätere Therapiesituationen betrifft, ist es von der für das vorliegende Anwendungsgebiet hergeleiteten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht umfasst.

In der Gesamtschau der Evidenz und der klinischen Praxis erachtet der G-BA zum aktuellen Zeitpunkt für die zu bewertende Patientenpopulation eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirmatrelvir/Ritonavir. Als Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, Behandlung von COVID-19 gewährleistet. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht-hospitalisierten Patienten sind 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 Patienten sind sowohl im Interventionsarm, als auch im Kontrollarm weitere, sowohl medikamentöse (z.B. Dexamethason; Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika), wie auch nicht-medikamentöse Therapien (z.B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir wie folgt bewertet:

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie EPIC-HR vor. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Auswertungen der Studie EPIC-SR vor.

EPIC-HR

Bei der Studie EPIC-HR handelt es sich um eine placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie zur ambulanten Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir bei erwachsenen Patientinnen und Patienten in der Frühphase von COVID-19, bei denen ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 vorlag. In die Studie wurden symptomatische Patientinnen und Patienten mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion eingeschlossen, die mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Test ≤ 5 Tage vor Randomisierung nachgewiesen wurde. Aus dem Bewertungsbericht der europäischen Arzneimittel-Agentur geht hervor, dass 99% der Patientinnen und Patienten mit der Delta-Variante infiziert waren. In der Studie wurde ausschließlich die ambulante Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir untersucht. Zudem wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Impfschutz gegen SARS-CoV-2 betrachtet.

In der Studie EPIC-HR waren zudem nur wenige Patientinnen und Patienten mit komplexen Risikofaktoren eingeschlossen. Darüber hinaus waren Patientinnen und Patienten mit einer früheren, molekularidiagnostisch 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.

Insgesamt wurden in der Studie 2246 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region und nach Behandlung oder geplanter Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19.

Der primäre Endpunkt der Studie war 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. Das RKI sieht ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf erst ab einem Body Mass Index (BMI) von > 30 . Hiervon ausgehend bildete der pharmazeutische Unternehmer für die vorliegende Nutzenbewertung die RKI modifizierte Intention-to-Treat-2-(RKI-mITT2)-Population, die ein BMI von ≥ 30 als Risikofaktor definiert. 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 BMI von ≥ 30 aufweisen oder Rauchen. Die relevante Teilpopulation umfasste 1908 Patientinnen und Patienten.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie EPIC-HR kamen zugelassene oder sich in Prüfung befindliche antivirale Wirkstoffe und monoklonale Antikörper gegen SARS-CoV-2 nicht oder nur in geringem Umfang zum Einsatz. Als Begleittherapien zur Behandlung von COVID-19 wurden in der Studie EPIC-HR insbesondere entzündungs- und schmerzhemmende Wirkstoffe verabreicht. Die Begleitbehandlung mit entzündungs- und schmerzhemmenden Wirkstoffen in der Studie EPIC-HR stellt trotz der zunehmenden Verfügbarkeit und Anwendung von Virostatika und monoklonalen Antikörpern aus Sicht des G-BA zum jetzigen Zeitpunkt insgesamt eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Übertragbarkeit auf die aktuelle Situation der Pandemie in Deutschland

Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen SARS-CoV-2 waren aus der Studie EPIC-HR ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung bereits eine ausreichende Immunisierung durch adäquaten Impfschutz und/oder ggf. vorangegangener Virusexposition auf. Durch die Immunisierung reduziert sich das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung deutlich. Ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, ist daher durch die Immunisierung nicht mehr in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko einzuordnen. Hiervon ausgenommen sind jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiver Therapie (z.B. Immunsuppression nach Organtransplantation, Chemotherapie), einer immunsupprimierenden Erkrankung oder sehr hohem Lebensalter, bei denen trotz einer Immunisierung ggf. kein ausreichender Immunschutz aufgebaut werden kann, so dass unabhängig vom Impfschutz weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Darüber hinaus zählen hierzu Patientinnen und Patienten, die mindestens einen präexistierenden Risikofaktor für eine Krankheitsprogression hin zur Hospitalisierung aufweisen oder ≥ 60 Jahre alt sind und sich bislang nicht haben impfen lassen. Insgesamt wird daher die Patientenpopulation unabhängig vom Impfstatus als Ganzes betrachtet.

Des Weiteren wurde bei den untersuchten Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen in Übereinstimmung mit dem Infektionsgeschehen zum Durchführungszeitraum der Studie die Omikron-Virusvarianten, bei denen das Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und die beobachtete Zahl der Hospitalisierungen deutlich geringer ist, nicht nachgewiesen.

Trotz der hier beschriebenen großen Unsicherheiten ist die Übertragung der Ergebnisse 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, grundsätzlich möglich.

Daher wird die vorliegende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen SARS-CoV-2 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen SARS-CoV-2 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht, herangezogen.

EPIC-SR

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Stellungnahmeverfahren Auswertungen einer Teilpopulation der Studie EPIC-SR vorgelegt und metaanalytisch mit Ergebnissen der Studie EPIC-HR zusammengefasst. Allerdings legt der pharmazeutische Unternehmer keine vollständige Aufbereitung der Daten gemäß Modulvorlagen vor. Unabhängig hiervon ist fraglich, ob die in der Teilpopulation eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu einem relevanten Anteil dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen. Bei dem überwiegenden Teil (70%) der Teilpopulation handelt es sich gemäß Angaben in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers um vollständig geimpfte Patientinnen und Patienten, wobei eine vollständige Immunisierung entsprechend der Definition der Ständigen Impfkommission das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 reduziert. Dementsprechend sind diese Patientinnen und Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet möglicherweise nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung besteht. Es lässt sich aus den vorliegenden Informationen auch nicht ableiten, dass Patientinnen und Patienten mit unvollständiger Immunisierung, mit relevantem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen oder komplexen Risikofaktoren eingeschlossen wurden, für die trotz vollständiger Impfung ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf besteht. Zudem durften Patientinnen und Patienten mit einer immunsuppressiven Erkrankung oder einer längeren Behandlung mit einer immunsuppressiven Therapie gemäß Ausschlusskriterien nicht an der Studie EPIC SR teilnehmen.

Aus den genannten Gründen wird die Studie EPIC-SR nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir.

Morbidität

Schwere COVID-19

Der Endpunkt „schwere COVID-19“ war in der Studie EPIC-HR operationalisiert als > 24 Stunden Akutversorgung in einem Krankenhaus oder einer ähnlichen Akutversorgungseinrichtung. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt schwere COVID-19 operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 herangezogen. Es wird davon ausgegangen, dass die Hospitalisierung nach Ermessen des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin erfolgte. Auf Basis der Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit der Notwendigkeit zusätzlichen Sauerstoffs wird zudem davon ausgegangen, dass die Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 eine hinreichende Annäherung an das Auftreten von schweren Krankheitsverläufen darstellt.

Für den Endpunkt „schwere COVID-19“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir.

Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache

Der Endpunkt „Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache“ stellt eine weitere Operationalisierung der Krankheitsprogression dar und wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Für den Endpunkt „Bedarf intensiv-medizinischer

Betreuung aufgrund jeglicher Ursache“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir.

Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28

Für die Studie EPIC-HR wurden 14 COVID-19-Symptome (unter anderem Myalgie, Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, Husten) täglich über 28 Tage anhand eines digitalen Patiententagebuchs erhoben. Bei der Erhebung der Symptome wurde deren Schwere auf einer 4-Punkte-Likert-Skala eingeschätzt, in der der Wert 0 keinem Auftreten des entsprechenden Symptoms und die Werte 1, 2 und 3 jeweils einen milden, mittelschweren oder schweren Schweregrad des jeweiligen Symptoms entspricht. Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl Auswertungen zu der Zeit bis zur Linderung jedes einzelnen, erhobenen COVID-19-Symptoms vor, als auch Auswertungen zur Zeit bis zur Linderung aller Symptome insgesamt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur Linderung aller Symptome herangezogen. Die Linderung der COVID-19-Symptome war operationalisiert als das Ereignis, das am ersten von 4 aufeinanderfolgenden Tagen auftrat, an denen alle Symptome, die bei Eintritt in die Studie als mittelschwer (2) oder schwer (3) eingestuft wurden, als leicht (1) oder nicht vorhanden (0) eingestuft wurden und alle Symptome, die bei Eintritt in die Studie als leicht (1) oder nicht vorhanden (0) eingestuft wurden, als nicht vorhanden (0) eingestuft wurden. Der erste Tag des Zeitraums der 4 aufeinanderfolgenden Tage galt als Zeitpunkt des Ereignisses.

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.

COVID-19-Symptome zu Woche 24

Zusätzlich wurden COVID-19-Symptome zum Studienende nach 24 Wochen telefonisch erhoben. Bei dieser Erhebung wurden neben den 14 Symptomen zusätzlich Konzentrationsschwierigkeiten, Schlafstörungen, Herzklopfen und andere Symptome ausgewertet.

Für den Endpunkt „COVID-19-Symptome zu Woche 24“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-COVID-19), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Endpunkte „Aktivitätsbeeinträchtigung“ erhoben mittels der Frage 6 des WPAI-COVID-19 und „Gesundheitszustand“ erhoben mittels der VAS des EQ-5D sind patientenrelevant und werden zur Nutzenbewertung herangezogen. Der Gesundheitszustand erhoben mittels der VAS des EQ-5D sollte an Tag 1, Tag 5, Tag 14, Tag 34 sowie im Rahmen des Follow-up zu Woche 12 und Woche 24 erhoben werden. Der Endpunkt Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-COVID-19) wurde zu Tag 5 und Tag 14 sowie zu Woche 12 und Woche 24 erhoben.

Bei beiden Endpunkten sind die Rücklaufquoten zu Beginn der Erhebung mit jeweils etwa 3 % sehr niedrig. Zu späteren Erhebungszeitpunkten steigen die Rücklaufquoten zwar, bleiben aber jeweils auf niedrigem Niveau unter 45 %. Folglich gehen nur sehr wenige Patientinnen und Patienten in die Auswertungen ein, sodass für die Nutzenbewertung keine verwertbaren Daten vorliegen.

Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie EPIC-HR nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Bei der Erhebung der SUEs, der schweren UEs und der Abbrüche wegen UEs wurden in der Studie EPIC-HR in relevantem Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst. Hinweise darauf ergeben sich auch daraus, dass jeweils mehr Ereignisse im Placeboarm als im Verumarm auftraten.

Insgesamt liegen damit keine verwertbaren Daten zur Bewertung der Nebenwirkungen von Nirmatrelvir/Ritonavir vor. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUE, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs werden jedoch keine negativen Effekte von Nirmatrelvir/Ritonavir in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir infrage stellen können.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegt die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie EPIC-HR vor, in der Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber Placebo bei nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten in der Frühphase von COVID-19, ohne notwendige zusätzliche Sauerstoffzufuhr und mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf, verglichen wurde.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte „schwere COVID-19“, „Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache“ und „Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zum Kontrollarm. Für den weiteren Endpunkt der Kategorie Morbidität „COVID-19-Symptome zu Woche 24“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Morbiditätsendpunkte „Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-COVID-19)“ und „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ liegen keine verwertbaren Daten vor.

Endpunkte für die Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUEs, schweren SUEs und Abbrüchen wegen UEs werden jedoch keine negativen Effekte von Nirmatrelvir/Ritonavir in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir infrage stellen können.

Zusammenfassend zeigen sich positive Effekte in den Kategorien Mortalität und Morbidität, denen keine negativen Effekte entgegenstehen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Basis der positiven Effekte in den Endpunkten „Gesamtmortalität“, „schwere COVID-19“, „Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache“ und „Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28“ wird ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, doppelblinden Studie EPIC-HR.

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird für die Ergebnisse zu allen verwertbaren Endpunkten außer dem Endpunkt „Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28“ als niedrig eingestuft.

Ungeachtet dessen verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Die Übertragung der Ergebnisse

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, ist grundsätzlich möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Ferner bestehen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungskontext hinsichtlich der Virusvarianten in Bezug auf die Krankheitsverläufe, da die derzeit zirkulierende Variante Omikron ist, während in der Studie die weit überwiegende Anzahl an Patientinnen und Patienten mit der Delta Variante infiziert waren.

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Insgesamt verbleiben daher relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, die in der Gesamtschau für die Aussagesicherheit die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Zusatznutzen rechtfertigen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Paxlovid mit der Wirkstoffkombination Nirmatrelvir/Ritonavir. 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie EPIC-HR vor, die Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten im frühen Stadium der COVID-19-Erkrankung untersucht.

In der Kategorie der Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein Vorteil für Nirmatrelvir/Ritonavir. Bei der Morbidität zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für die Endpunkte „schwere COVID-19“, „Bedarf intensiv-medizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache“ und „Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28“ zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zum Kontrollarm.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor. Vorgelegte Daten zu Nebenwirkungen waren für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Zusammenfassend zeigen sich positive Effekte in den Kategorien Mortalität und Morbidität, denen keine negativen Effekte entgegenstehen.

Aufgrund der Limitationen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext, ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung insgesamt reduziert.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zu Remdesivir (Auftrag A22-04) zugrunde gelegt.

Da der im Dossier zu Nirmatrelvir/Ritonavir veranschlagte Anteilswert für das Kriterium „erhöhtes Risiko, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln“ für die Obergrenze der Patientenzahlen mutmaßlich eine deutliche Überschätzung darstellt, ist davon auszugehen, dass die wahre Patientenzahl näher an der Obergrenze aus dem Dossier zu Remdesivir (ca. 1,3 Millionen) liegt als an der Obergrenze aus dem Dossier zu Nirmatrelvir/Ritonavir (ca. 13,8 Millionen).

Ebenfalls ist davon auszugehen, dass der wahre Wert für die Untergrenze näher an dem im Dossier zu Remdesivir angegebenen Wert (ca. 218.000) liegt, als an dem Wert aus dem Dossier zu Nirmatrelvir/Ritonavir (ca. 44.500), da er näher an den RKI-Angaben zu Hospitalisierungsfällen im Zusammenhang mit COVID-19 des Jahres 2022 liegt. Insgesamt erscheint das Heranziehen der Zahlen aus dem Beschluss zu Remdesivir als sachgerecht.

Die Patientenzahlen sind jedoch aufgrund von nicht ausreichend vorhersehbaren Einflüssen wie Varianten von SARS-CoV-2, Immunität und Maßnahmen zum Bevölkerungsschutz mit massiven Unsicherheiten verbunden.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsdossier.

Nirmatrelvir / Ritonavir ist derzeit nicht mit dem pharmazeutischen Unternehmer Pfizer als Vertreter in der Lauer-Taxe gelistet. Der Preis des Arzneimittels wird daher den Angaben des

Unternehmers im Nutzenbewertungsdossier entnommen. Der Unternehmer gibt in Modul 3 seines Dossiers einen Herstellerabgabepreis (APU/HAP) von 900 € und einen Taxe-VK (gesamt) von 1 149,16 € an. Nirmatrelvir / Ritonavir wird derzeit mit dem Bundesministerium für Gesundheit als Vertreiber in der Lauer-Taxe unter einem anderen Preis gelistet. Der angegebene Preis ergibt sich aus den Regelungen der SARS-CoV-2 Arzneimittelversorgungsverordnung und wird nicht zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung abgerechnet.

In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht-hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt primär symptomatische medikamentöse Therapien (z.B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Die Kosten für die genannte medikamentöse Therapie sind patientenindividuell unterschiedlich und demnach nicht bezifferbar.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nirmatrelvir / Ritonavir	2 x täglich	1	5,0	5,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nirmatrelvir / Ritonavir	300 mg / 100 mg	600 mg / 200 mg	4 x 150 mg/ 2 x 100 mg	5,0	20 x 150 mg / 10 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nirmatrelvir / Ritonavir	30 FTA	1.149,16 €	1,77 €	63,00 €	1 084,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzung: FTA = Filmtabletten					

Angaben des pharmazeutischen Unternehmers

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als

ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. Juni 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nirmatrelvir/Ritonavir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Juni 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zur Wirkstoffkombination Nirmatrelvir/Ritonavir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. September 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Oktober 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Dezember 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	16.11.2022; 30.11.2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken