

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™)

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 1

**Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier**

Stand: 28.06.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie EPIC-HR und abgeleiteter Zusatznutzen.....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CYP	Cytochrom P450
EQ-5D VAS	Euro Quality of Life 5 Dimensions - visuelle Analogskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
ID	Identität
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SARS-CoV-2	Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Linkstr. 10 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel, Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nirmatrelvir/Ritonavir
Handelsname:	Paxlovid™
ATC-Code:	J05AE30
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	Nirmatrelvir: 50639 Ritonavir: 27083
Pharmazentralnummer (PZN)	17977087
ICD-10-GM-Code	U07.1, U07.2
Alpha-ID	I130796, I130800, I130809, I130810, I130820, I130824, I130987
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ASK: Arzneistoffkatalog; ICD: International Classification of Diseases; ID: Identität; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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 (siehe Abschnitt 5.1 ^b).	28.01.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation: „Angaben zur Wirksamkeit von Paxlovid basieren auf der Zwischenanalyse sowie der unterstützenden endgültigen Analyse der Studie EPIC-HR, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 2/3-Studie an nicht-hospitalisierten, symptomatischen, erwachsenen Teilnehmern mit laborbestätigter Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion. Geeignete Teilnehmer waren 18 Jahre und älter und wiesen mindestens einen der folgenden Risikofaktoren für einen schweren Verlauf auf: Diabetes, Übergewicht (BMI > 25), chronische Lungenerkrankung (einschließlich Asthma), chronische Nierenerkrankung, aktuelles Rauchen, immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie, Herzerkrankung, Hypertonie, Sichelzellanämie, neurologische Entwicklungsstörungen, aktive Krebserkrankung, medizinisch bedingte technologische Abhängigkeit oder Alter ab 60 Jahre, unabhängig von den Begleiterkrankungen. Teilnehmer mit einem COVID-19-Symptombeginn von ≤ 5 Tagen wurden in die Studie aufgenommen. Personen mit einer bekannten früheren COVID-19-Infektion oder -Impfung wurden von der Studie ausgeschlossen.“ BMI: Body Mass Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; SARS-CoV-2: Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Therapie nach ärztlicher Maßgabe
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 09. Dezember 2021 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt (Vorgangsnummer 2021-B-351). In diesem Beratungsgespräch legte der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet fest. Darunter wird jene Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung [...] gewährleistet“. Dieser Festlegung wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe erfolgt anhand der multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II/III-Studie EPIC-HR unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit anhand von patientenrelevanten Endpunkten. Die Ergebnisse der Studie EPIC-HR sind in Tabelle 1-7 zusammengefasst.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie EPIC-HR und abgeleiteter Zusatznutzen

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
<i>Gesamtmortalität</i>		
Gesamtmortalität zu Tag 28	RR: 0,04 [0,00; 0,69] 0,027	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Gesamtmortalität zu Woche 24	RR: 0,03 [0,00; 0,55] 0,017	
Morbidität		
<i>COVID-19 bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen</i>		
COVID-19 bedingte Hospitalisierungen	Ratenverhältnis: 0,17 [0,09; 0,33] <0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Krankheitsbedingte Symptome		
<i>Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Tage)</i>		
Alle 14 Symptome	HR: 1,30 [1,16; 1,47] <0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Myalgie	HR: 1,30 [1,16; 1,46] <0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden	HR: 1,44 [1,23; 1,69] <0,001	
Husten	HR: 1,27 [1,13; 1,42] <0,001	
Heißes oder fiebriges Gefühl	HR: 1,33 [1,17; 1,51] <0,001	
Kopfschmerzen	HR: 1,25 [1,112; 1,41] <0,001	
Verstopfte oder laufende Nase	HR: 1,32 [1,17; 1,50] <0,001	
Halsschmerzen	HR: 1,36 [1,19; 1,56] <0,001	
Fatigue	HR: 1,30 [1,17; 1,46] <0,001	
Verlust des Geruchssinnes	HR: 1,32 [1,13; 1,53] <0,001	
Verlust des Geschmackssinnes	HR: 1,40 [1,20; 1,63] <0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schüttelfrost	HR: 1,27 [1,1107; 1,44] <0,001	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	HR: 1,04 [0,86; 1,27] 0,671	
Übelkeit	HR: 1,15 [0,97; 1,36] 0,111	
Erbrechen	HR: 1,12 [0,83; 1,50] 0,461	
<i>Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)</i>		
Alle 14 Symptome	HR: 1,26 [1,07; 1,49] 0,007	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Myalgie	HR: 1,47 [1,01; 2,13] 0,045	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Husten	HR: 1,80 [1,08; 3,02] 0,024	
Heißes oder fiebriges Gefühl	HR: 1,73 [1,04; 2,87] 0,035	
Verlust des Geruchssinnes	HR: 1,27 [1,02; 1,58] 0,031	
Verlust des Geschmackssinnes	HR: 1,40 [1,10; 1,79] 0,006	
Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden	<u>RR</u> : 5,33 [0,81; 35,33] 0,083	
Schüttelfrost	HR: 1,39 [0,84; 2,31] 0,204	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	HR: 0,70 [0,25; 1,96] 0,501	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kopfschmerzen	HR: 1,44 [0,98; 2,10] 0,061	
Übelkeit	HR: 1,02 [0,40; 2,56] 0,974	
Verstopfte oder laufende Nase	HR: 0,83 [0,44; 1,57] 0,570	
Halsschmerzen	HR: 1,75 [0,85; 3,61] 0,129	
Erbrechen	HR: 0,98 [0,09; 10,98] 0,983	
Fatigue	HR: 1,44 [1,00; 2,09] 0,052	
<i>Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage)</i>		
Alle 14 Symptome	HR: 1,28 [1,13; 1,46] <0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden	HR: 1,57 [1,33; 1,86] <0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Myalgie	HR: 1,28 [1,14; 1,44] <0,001	Beleg für geringen Zusatznutzen
Schüttelfrost	HR: 1,34 [1,18; 1,54] <0,001	
Husten	HR: 1,28 [1,13; 1,44] <0,001	
Heißes oder fiebriges Gefühl	HR: 1,42 [1,247; 1,62] <0,001	
Verstopfte oder laufende Nase	HR: 1,33 [1,17; 1,51] <0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Halsschmerzen	HR: 1,33 [1,15; 1,53] <0,001	
Fatigue	HR: 1,30 [1,15; 1,46] <0,001	
Verlust des Geruchssinnes	HR: 1,35 [1,15; 1,60] <0,001	
Verlust des Geschmackssinnes	HR: 1,35 [1,14; 1,59] <0,001	
Diarrhö	HR: 1,11 [0,91; 1,37] 0,300	Zusatznutzen nicht belegt
Kopfschmerzen	HR: 1,25 [1,105; 1,42] <0,001	
Übelkeit	HR: 1,18 [0,99; 1,41] 0,066	
Erbrechen	HR: 1,11 [0,83; 1,48] 0,496	
<i>Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Tage) (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn)</i>		
Alle 14 Symptome	HR: 1,45 [1,18; 1,78] <0,001	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Heißes oder fiebriges Gefühl	HR: 2,32 [1,37; 3,91] 0,002	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Fatigue	HR: 2,14 [1,37; 3,35] <0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Verlust des Geruchssinnes	HR: 1,53 [1,17; 2,01] 0,002	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Kopfschmerzen	HR: 1,57 [1,04; 2,36] 0,033	Hinweis auf geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verlust des Geschmackssinnes	HR: 1,47 [1,09; 2,00] 0,013	
Myalgie	HR: 1,31 [0,88; 1,96] 0,184	Zusatznutzen nicht belegt
Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden	RR: 4,44 [0,65; 30,44] 0,129	
Schüttelfrost	HR: 1,67 [0,99; 2,82] 0,055	
Husten	HR: 1,63 [0,92; 2,90] 0,097	
Diarrhö	HR: 1,64 [0,51; 5,32] 0,411	
Übelkeit	HR: 2,05 [0,71; 5,94] 0,188	
Verstopfte oder laufende Nase	HR: 1,02 [0,48; 2,19] 0,953	
Halsschmerzen	HR: 1,54 [0,70; 3,39] 0,285	
Erbrechen	HR: 0,84 [0,15; 4,65] 0,841	
<i>Verschlechterung der Symptome</i>		
Alle 14 Symptome	RR: 1,02 [0,98; 1,07] 0,323	Zusatznutzen nicht belegt
Myalgie	RR: 0,92 [0,77; 1,09] 0,334	Zusatznutzen nicht belegt
Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden	RR: 0,77 [0,66; 0,903] 0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schüttelfrost	RR: 0,86 [0,70; 1,05] 0,132	
Verschlechterung – Husten	RR: 0,92 [0,78; 1,09] 0,318	
Diarrhö	RR: 1,13 [0,96; 1,33] 0,137	
Heißes oder fiebriges Gefühl	RR: 0,82 [0,68; 0,98] 0,032	
Kopfschmerzen	RR: 0,90 [0,77; 1,05] 0,168	
Übelkeit	RR: 0,96 [0,81; 1,13] 0,593	
Verstopfte oder laufende Nase	RR: 0,93 [0,79; 1,10] 0,415	
Halsschmerzen	RR: 0,91 [0,77; 1,07] 0,258	
Erbrechen	RR: 0,88 [0,65; 1,19] 0,411	
Fatigue	RR: 0,91 [0,78; 1,07] 0,265	
Verlust des Geruchssinnes	RR: 0,97 [0,83; 1,14] 0,688	
Verlust des Geschmackssinnes	RR: 1,01 [0,86; 1,18] 0,931	
Auftreten schwerer Symptome		
Auftreten schwerer Symptome	RR: 1,01 [0,92; 1,11] 0,804	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Global Impression Questions (Symptomatik)		
Global Impression Questions (Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand) - Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	RR: 1,12 [1,03; 1,21] 0,007	Zusatznutzen nicht belegt
Global Impression Questions (COVID-19 bedingte Symptome) - Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	RR: 1,07 [1,00; 1,14] 0,047	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Verbesserung um ≥ 15 Punkte	RR: 1,29 [0,66; 2,53] 0,452	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität		
WPAI COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)		
WPAI COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) - Verbesserung um ≥ 15 Punkte	RR: 0,80 [0,43; 1,47] 0,472	Zusatznutzen nicht belegt
Global Impression Questions (Lebensqualität)		
Global Impression Questions (Rückkehr zu üblichen Aktivitäten) - Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn	RR: 1,06 [0,99; 1,15] 0,115	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
Gesamtraten UE		
UE jeglichen DAIDS-Grades (ergänzend)	HR: 1,01 [0,84; 1,21] 0,953	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3)	HR: 0,47 [0,33; 0,67] <0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
SUE	HR: 0,26 [0,15; 0,44] <0,001	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
UE, die zum Tod führten	RR: 0,04 [0,00; 0,64] 0,024	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR: 0,42 [0,24; 0,74] 0,003	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Behandlungseffekt/ Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
UE, die temporär zum Therapieabbruch oder zu einer Reduzierung der Dosierung führten	HR: 0,77 [0,17; 3,42] 0,727	Zusatznutzen nicht belegt
UE nach SOC und PT		
SOC Erkrankungen des Nervensystems	HR: 3,04 [1,90; 4,89] <0,001	Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.
PT Dysgeusie	HR: 18,65 [5,84; 59,62] <0,001	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	HR: 0,35 [0,22; 0,56] <0,001	
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019); EQ-5D VAS: Euro Quality of Life 5 Dimensions - visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire.		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Mortalität***Gesamtmortalität***

In der Studie EPIC-HR sind im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm keine Patienten verstorben. Im Placebo-Arm sind zu Tag 28 12 Patienten (1,2 %) und zu Woche 24 15 Patienten (1,6 %) verstorben. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir für die Gesamtmortalität. Nirmatrelvir/Ritonavir trägt zu einer Verlängerung des Überlebens klinisch relevant bei. Somit ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität***COVID-19 bedingte Aufenthalte in medizinischen Einrichtungen***

Eine Vermeidung der Hospitalisierung aufgrund der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19, Coronavirus Disease 2019) ist für Patienten von hoher Relevanz, da die Patienten eine Klinikeinweisung oftmals als große Belastung erleben. Der Anteil an Patienten mit COVID-19 bedingten Hospitalisierungen war im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm statistisch signifikant geringer als im Placebo-Arm (10 vs 61 Ereignisse). Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Krankheitsbedingte Symptome

Eine Verbesserung der Symptomatik bedeutet für Patienten ein gesteigertes körperliches und psychisches Wohlbefinden.

Für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome betrug die mediane Dauer 16 Tage im Nirmatrelvir/Ritonavir- und 20 Tage im Placebo-Arm. Für den Endpunkt Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome betrug die mediane Dauer 20 Tage für Patienten, die mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelt wurden. Im Placebo-Arm wurde der Median nicht erreicht. Es ergab sich durch diese statistisch signifikanten Vorteile von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber Placebo jeweils ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Für den Endpunkt Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) betrug die mediane Dauer 7 Tage im Nirmatrelvir/Ritonavir- und 10 Tage im Placebo-Arm. Dieser statistisch signifikante Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber Placebo ergibt einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome (Patienten mit schweren Symptomen zu Studienbeginn) betrug die mediane Dauer 19 Tage für Patienten, die mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelt wurden. Im Placebo-Arm wurde der Median nicht erreicht. Dieser statistisch signifikante Behandlungseffekt zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir ergibt einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Bei der Verschlechterung des Status in einem oder mehreren Symptomen und beim Auftreten schwerer Symptome lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Global Impression Questions (Symptomatik)

Für die beiden Global Impression Questions (Rückkehr zum gewohnten Gesundheitszustand; COVID-19 bedingte Symptome) zeigten sich für die Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir. Aufgrund der geringfügigen Effekte wird jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) - Verbesserung um ≥ 15 Punkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Lebensqualität***WPAI COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten)***

Für den WPAI COVID-19 (Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten) zeigte sich für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Global Impression Questions (Lebensqualität)

Für die Global Impression Question (Rückkehr zu üblichen Aktivitäten) zeigte sich für die Verbesserung um 1 Punkt ausgehend von der Erhebung zu Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie EPIC-HR wurden für die Gesamtraten der UE und der UE, die temporär zum Therapieabbruch oder zu einer Reduzierung der Dosierung führten, jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen beobachtet. Ein Zusatznutzen ist daher für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die Gesamtrate schwerer und schwerwiegender UE zeigten sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber Placebo. Es ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es hatte kein Patient im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm ein UE, das zum Tod führte, während im Placebo-Arm 13 Patienten aufgrund eines UE starben.

Für die Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir. Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Es ergab sich für kein spezifisches UE von besonderem Interesse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen.

Zusammenfassend wird für Nirmatrelvir/Ritonavir ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die UE abgeleitet.

Gesamtbetrachtung zum Zusatznutzen

Mit Nirmatrelvir/Ritonavir steht ein antivirales Arzneimittel zur oralen Anwendung gegen COVID-19 zur Verfügung. Eine wirksame Behandlung in der frühen Phase von COVID-19 kann die Zeit bis zur Genesung verkürzen und das Fortschreiten der Infektion zu einer schweren Erkrankung sowie Krankenhausaufenthalt und Tod verhindern. Für die Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht, ist es von besonderer Bedeutung, die klinische Progression der Erkrankung zu verhindern. Aufgrund der guten Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine starke Empfehlung für die Nutzung von Nirmatrelvir/Ritonavir für Patienten mit hohem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf ausgesprochen. Unter Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ergaben sich deutliche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile gegenüber Placebo hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der COVID-19-bedingten Hospitalisierungen und der COVID-19-bedingten medizinischen Kontakte.

Es zeigte sich zudem ein klarer Vorteil zugunsten von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zu Placebo bei der Zeit bis zur anhaltenden Linderung der Symptome und bei der Zeit bis zum anhaltenden vollständigen Rückgang der Symptome, sowohl für Symptome jeglichen Schweregrades als auch für schwere Symptome zu Studienbeginn. So konnte bei Verabreichung von Nirmatrelvir/Ritonavir die Zeit, bis sich eine anhaltende Linderung bzw. ein anhaltender vollständiger Rückgang der Symptome einstellte, deutlich verkürzt werden.

Hinsichtlich der UE belegen die Ergebnisse ein ausgezeichnetes Verträglichkeitsprofil für den Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir.

Nirmatrelvir/Ritonavir erweist sich als sehr wirksam, sicher sowie verträglich und zeigt eine Überlegenheit bezüglich der patientenrelevanten Therapieziele. Nirmatrelvir/Ritonavir stellt somit eine neue und sehr gute Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit COVID-19 dar. Deswegen wird ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Nirmatrelvir/Ritonavir zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, abgeleitet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

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

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Im Jahr 2021 hat die Verfügbarkeit wirksamer Impfstoffe die Ausbreitung des schweren akuten respiratorischen Syndroms Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2) in Europa und in weiten Teilen der westlichen Welt verlangsamt. Trotz eines vergleichsweise guten Impffortschritts in Europa ist in anderen Regionen der Welt die Impfquote deutlich niedriger. Die heterogene Immunisierungsrate weltweit lässt somit Zweifel an der erfolgreichen Bekämpfung der Pandemie mittels einer bloßen Impfstrategie aufkommen. Insbesondere in Regionen mit niedriger Impfquote ist in der Zukunft mit einer weiteren Ausbreitung von SARS-CoV-2 zu rechnen, und somit auch mit der Entstehung weiterer Virusvarianten, die ggf. die Schutzwirkung der verfügbaren Impfstoffe durchbrechen können. Dies verdeutlicht den Bedarf an Behandlungsmöglichkeiten, die die bestehenden Impfmaßnahmen ergänzen und ungeachtet der Virusvariante eine zuverlässige Therapie der Virusinfektion über einen kurzen Behandlungszeitraum ermöglichen.

Nirmatrelvir ist ein neuartiger Proteaseinhibitor, der zielgerichtet die virale Protease 3CL^{pro} von SARS-CoV-2 hemmt und somit die Virusreplikation stört. Ritonavir hemmt den Cytochrom P450 (CYP)3A-vermittelten Metabolismus von Nirmatrelvir und sorgt so für eine länger wirksame Plasmakonzentration von Nirmatrelvir. Nirmatrelvir/Ritonavir wird alle 12 Stunden über 5 Tage oral eingenommen. Die Patienten können somit ambulant therapiert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden. Ein weiterer Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir ist, dass die Zielstruktur, die Protease 3CL^{pro}, weniger anfällig für Mutationen ist, da sie aufgrund ihrer Bedeutung bei der Virusvermehrung hochkonserviert ist. Somit blieb die antivirale Aktivität gegenüber der vorherrschenden Virusvarianten bisher erhalten. Nirmatrelvir/Ritonavir stellt somit eine sinnvolle Ergänzung zur Schutzimpfung für die Eindämmung der Pandemie dar. Dies spiegelt sich auch in einer Bewertung der WHO wider, die eine starke Empfehlung für die Nutzung von Nirmatrelvir/Ritonavir im vorliegenden Anwendungsgebiet, aufgrund der Überlegenheit gegenüber anderen COVID-19-Arzneimitteln in den Bereichen Wirksamkeit, Verträglichkeit und Darreichung, ausgesprochen hat.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	44.345-13.832.674
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Beträchtlich (Beleg)	44.345-13.832.674
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	1.084,39 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Patientenindividuell unterschiedlich ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Aufgrund des fortlaufenden Erkenntnisgewinns rund um das Infektionsgeschehen und des Entwicklungsstarts verschiedener Arzneimittel zur Behandlung von COVID-19, war zum Zeitpunkt des G-BA-Beratungsgesprächs (09. Dezember 2021) keine eindeutige Therapieempfehlung möglich. Entsprechend wurde als zVT eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe vom G-BA bestimmt. Darunter wird jene Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung [...] gewährleistet“. Auch zum aktuellen Zeitpunkt kann weiterhin keine eindeutige Therapieempfehlung im vorliegenden Anwendungsgebiet getroffen werden, da sich bisher noch keine Arzneimittel in der Versorgung von COVID-19-Patienten etabliert haben bzw. der Stellenwert einzelner zugelassener Arzneimittel im deutschen Versorgungskontext unklar ist. Die PFIZER PHARMA GmbH vertritt die Auffassung des G-BA, dass eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe patientenindividuell unterschiedlich in Abhängigkeit der Charakteristika der Patienten erfolgen sollte. Es können somit keine konkreten Angaben zur Behandlungsmodalität gemacht werden.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risiko-Management-Plan von Nirmatrelvir/Ritonavir beschrieben.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg Nirmatrelvir (zwei 150-mg-Tabletten) und 100 mg Ritonavir (eine 100-mg-Tablette) zur gleichzeitigen Einnahme alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen. Nirmatrelvir/Ritonavir sollte so schnell wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn angewendet werden. Es wird empfohlen, die 5-tägige Behandlung abzuschließen, auch wenn der Patient nach Beginn der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir aufgrund einer schweren oder kritischen COVID-19-Erkrankung hospitalisiert werden muss.

Wenn der Patient eine Dosis Nirmatrelvir/Ritonavir ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 8 Stunden zurückliegt, sollte die Einnahme so bald wie möglich nachgeholt und anschließend das übliche Einnahmeschema wieder aufgenommen werden. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt mehr als 8 Stunden zurückliegt, sollte die ausgelassene Dosis nicht mehr eingenommen und stattdessen die nächste Dosis zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden, um die ausgelassene Dosis zu ersetzen.

Nirmatrelvir muss gleichzeitig mit Ritonavir eingenommen werden. Nirmatrelvir/Ritonavir kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt und nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden, da derzeit keine Daten verfügbar sind.

Besondere Patientengruppen

- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
- Begleittherapie mit einem Ritonavir- oder Cobicistat-haltigen Regime

- Kinder und Jugendliche

Empfehlungen finden sich in den Abschnitten 4.4 und 5.2 der Fachinformation

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Arzneimittel mit stark CYP3A-abhängiger Clearance, bei denen eine erhöhte Plasmakonzentration mit schwerwiegenden und/ oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergeht.
- Arzneimittel, die starke CYP3A-Induktoren sind, bei denen signifikant reduzierte Nirmatrelvir/ Ritonavir-Konzentrationen im Plasma mit einem potenziellen Verlust des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenzbildung einhergehen können.
- Die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir darf nicht unmittelbar nach dem Absetzen eines der in Abschnitt 4.3 der Fachinformation genannten Arzneimittel begonnen werden, da die Wirkung des kürzlich abgesetzten CYP3A-Induktors verzögert nachlässt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Eine Orientierungshilfe, welche Arzneimittel für eine gleichzeitige Einnahme mit Nirmatrelvir/Ritonavir kontraindiziert sind, kann Abschnitt 4.3 der Fachinformation entnommen werden. Es handelt sich nicht um eine vollständige Liste aller Arzneimittel, die mit Nirmatrelvir/Ritonavir kontraindiziert sind.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In Abschnitt 4.4 der Fachinformation sind folgende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:

- Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (insbesondere über CYP3A metabolisierte Arzneimittel)
- Schwere Nierenfunktionsstörung
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Hepatotoxizität
- Risiko der Entwicklung einer Resistenz gegen HIV-Proteaseinhibitoren
- Sonstige Bestandteile

Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Abschluss der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir vermeiden.

Die Anwendung von Ritonavir kann die Wirksamkeit kombinierter hormoneller Kontrazeptiva verringern. Patientinnen, die kombinierte hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollte geraten werden, während der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir und bis zum ersten Menstruationszyklus nach Beendigung der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir eine andere wirksame Methode zur Empfängnisverhütung oder eine zusätzliche Barriere-Methode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Die Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, wird nicht empfohlen, es sein denn, der klinische Zustand erfordert eine Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir.

Stillzeit

Das Stillen sollte während der Behandlung und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir unterbrochen werden.