



IQWiG-Berichte – Nr. 1429

Nirmatrelvir/Ritonavir (COVID-19) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-64
Version: 1.0
Stand: 29.09.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nirmatrelvir/Ritonavir (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.06.2022

Interne Auftragsnummer

A22-64

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Manfred Gogol

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Nadia Abu Rajab
- Claudia Kapp
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Ana Liberman
- Jona Lilienthal
- Katrin Nink

Schlagwörter

Nirmatrelvir, Ritonavir, COVID-19, Nutzenbewertung, NCT04960202

Keywords

Nirmatrelvir, Ritonavir, COVID-19, Benefit Assessment, NCT04960202

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Nirmatrelvir/Ritonavir 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.

1.2 Verlauf des Projekts

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild/ Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, plus Anhänge in Teil I. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Gogol, Manfred	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis.....	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.15
I 3.2 Studiencharakteristika	I.15
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.28
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.28
I 4.2 Verzerrungspotenzial.....	I.33
I 4.3 Ergebnisse	I.34
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.38
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.39
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.39
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.41
I 6 Literatur	I.43
I Anhang A Suchstrategien	I.45
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.46
I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven	I.51
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.52

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nirmatrelvir/Ritonavir	I.6
Tabelle 3: Nirmatrelvir/Ritonavir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens....	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nirmatrelvir/Ritonavir	I.14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo	I.15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo	I.16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo	I.18
Tabelle 8: Angaben zu Begleittherapien (≥ 2 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo (Gesamtpopulation)	I.21
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo	I.23
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo	I.26
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo	I.29
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo	I.33
Tabelle 13: Ergebnisse (Endpunktkategorien, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo	I.35
Tabelle 14: Ergebnisse (Endpunktkategorien, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo	I.36
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo	I.40
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe	I.41
Tabelle 17: Nirmatrelvir/Ritonavir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..	I.42
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo ...	I.47
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo .	I.48
Tabelle 20: Häufige schwere UEs (DAIDS-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo	I.48
Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo	I.49

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Linderung von COVID-19 Symptomen bis Tag 28 – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo, EPIC-HR	I.51

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body Mass Index
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit 2019)
COVRIIN	Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DAIDS	Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIQ	Global Impression Questions
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
SGB	Sozialgesetzbuch
STIKO	Ständige Impfkommission
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
UE	unerwünschtes Ereignis
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nirmatrelvir/Ritonavir

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

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

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

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

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

Studienpool und Studiendesign

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

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

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

Die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir erfolgte gemäß Zulassung.

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

Relevante Teilpopulation

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

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

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Einschränkung der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie

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

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

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

Ein Evidenztransfer von den ungeimpften Patientinnen und Patienten in der Studie EPIC-HR auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht, ist dennoch plausibel. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

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

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

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

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

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

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

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Morbidität

Schwere COVID-19

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

Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache

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

Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28

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

COVID-19-Symptome zu Woche 24

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

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

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

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

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

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

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

I 2 Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nirmatrelvir/Ritonavir

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

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

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nirmatrelvir/Ritonavir (Stand zum 20.05.2022)
- bibliografische Recherche zu Nirmatrelvir/Ritonavir (letzte Suche am 29.04.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nirmatrelvir/Ritonavir (letzte Suche am 13.04.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nirmatrelvir/Ritonavir (letzte Suche am 13.04.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nirmatrelvir/Ritonavir (letzte Suche am 07.07.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
C4671005 (EPIC-HR ^d)	ja	ja	nein	ja [1,2]	ja [3-5]	ja [6,7]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie C4671005 (nachfolgend als Studie EPIC-HR bezeichnet) herangezogen. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
EPIC-HR	RCT, doppelblind, parallel	<p>erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit bestätigter COVID-19^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren Verlauf^c ▪ erstmaliges Auftreten von Symptomen^d ≤ 5 Tage vor der Randomisierung, und mind. 1 Symptom am Tag der Randomisierung ▪ ohne Notwendigkeit für eine Hospitalisierung (Akutversorgung ≥ 24 Stunden) innerhalb von 48 Stunden nach Randomisierung (nach Einschätzung der Studienärztinnen bzw. Studienärzte) ▪ Sauerstoffsättigung ≥ 92 % bei Raumluft 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nirmatrelvir/Ritonavir (N = 1120)^e ▪ Placebo (N = 1126)^e <p>davon relevante Teilpopulation: RKI-mITT2-Population^f</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nirmatrelvir/Ritonavir (n = 944) ▪ Placebo (n = 964) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 48 Stunden ▪ Behandlung: 5 bis 6 Tage ▪ Beobachtung: 24 Wochen 	<p>343 Studienzentren in Argentinien, Brasilien, Bulgarien, Indien, Japan, Kolumbien, Malaysia, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Russland, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA</p> <p>07/2021–04/2022</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ primärer Datenschnitt: 11.12.2021 ▪ Studienende (Langzeit-Follow-up-Analyse): 29.04.2022 	<p>primär: kombinierter Endpunkt aus Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28</p> <p>sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Eine durch RT-PCR bestätigte SARS-CoV-2-Infektion, die mithilfe einer beliebigen Probe, die innerhalb von 5 Tagen vor der Randomisierung entnommen wurde, bestätigt wurde. Patientinnen und Patienten mit einer früheren, bereits bestätigten SARS-CoV-2-Infektion, die durch einen molekularen Test (Antigen oder Nukleinsäure) aus einer beliebigen Probensammlung festgestellt wurde, waren ausgeschlossen.</p> <p>c. Risikofaktoren waren entweder ≥ 60 Jahre; BMI > 25, derzeitiges Rauchen, immunsuppressive Erkrankung oder Therapie, Einnahme immunschwächender Medikamente, chronische Lungenerkrankung, Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2, chronische Nierenerkrankung, Sichelzellanämie, neurologische Entwicklungsstörungen (z. B. Downsyndrom), aktive Krebserkrankung einschließlich behandlungsbedürftiger Krebsarten oder medizintechnologische Abhängigkeiten (z. B. CPAP [nicht COVID-19-bedingt]).</p> <p>d. Husten, Kurzatmigkeit, Fieber, Schüttelfrost, Ermüdung, Muskel-, oder Gliederschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, verstopfte oder laufende Nase</p> <p>e. 11 vs. 11 Patientinnen und Patienten (Interventions- vs. Kontrollarm) erhielten keine Behandlung.</p> <p>f. In die Studie EPIC-HR wurden Patientinnen und Patienten mit einem BMI ≥ 25 als Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf eingeschlossen. Das RKI gibt für den BMI als Risikofaktor den Grenzwert > 30 an. Für die Nutzenbewertung wird eine Teilpopulation (RKI-mITT2) herangezogen mit BMI ≥ 30 als Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf (siehe Abschnitt I 3.2). Patientinnen und Patienten mit BMI < 30, die mindestens 1 anderen Risikofaktor aufwiesen, sind in dieser Teilpopulation eingeschlossen.</p> <p>BMI: Body Mass Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; n: relevante Teilpopulation; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich
Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
EPIC-HR	Nirmatrelvir/Ritonavir oral, alle 12 Stunden für 5 Tage ^{a, b} <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nirmatrelvir 300 mg (2 Tabletten) + ▪ Ritonavir 100 mg (1 Kapsel) 	Placebo für Nirmatrelvir/Ritonavir oral, alle 12 Stunden für 5 Tage ^{a, b}
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen waren nicht erlaubt^c 		
<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zusätzliche Standardtherapie gemäß lokaler Richtlinien zur Behandlung von COVID-19 <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ COVID-19-Impfstoffe^d, COVID-19-Rekonvaleszenzplasma ▪ starke CYP3A4-Induktoren ab 28 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation ▪ Medikamente mit starker CYP3A-abhängiger Clearance bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und / oder lebensbedrohlichen Ereignissen während der Behandlung verbunden sein können (ab 24 Stunden vor der 1. Gabe der Studienmedikation bis 4 Tage nach der letzten Dosis von Studienmedikation) 		
<p>a. Die 2. Dosis konnte zwischen 4 bis 12 Stunden nach der 1. Dosis eingenommen werden. Alle weiteren Dosen sollten alle 12 Stunden (±30 Minuten) eingenommen werden.</p> <p>b. Falls eine Dosis versäumt wurde, sollte diese so bald wie möglich eingenommen werden, jedoch nicht später als 4 Stunden vor der nächsten geplanten Dosis. Die nächste Dosis des Studienmedikaments sollte nicht verdoppelt werden, um die versäumte Dosis nachzuholen. Die Dosierung sollte am Ende des Behandlungszeitraums (insgesamt 10 Dosen) beendet werden.</p> <p>c. Abbruch der Studienbehandlung bei eGFR < 45 ml/min/1,73m².</p> <p>d. COVID-19-Impfstoffe waren nach der Visite zu Tag 34 erlaubt.</p> <p>CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

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

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

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

Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region und nach Behandlung oder geplanter Behandlung mit monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19.

Die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir erfolgte gemäß Zulassung [8].

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

Gesamtmortalität, die patientenberichteten Endpunkte WPAI-COVID-19 und EQ-5D und UEs wurden bis zu Woche 24 nachbeobachtet. COVID-19 Symptome wurden täglich bis Tag 28 und abschließend zu Woche 24 erhoben.

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. Einschlusskriterien in der Studie EPIC-HR in Bezug auf das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf waren das Vorliegen von spezifischen Vorerkrankungen (z. B. immunsuppressive Erkrankung oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen), die Einnahme von immunschwächenden Medikamenten, ein Alter von ≥ 60 Jahre, Rauchen oder ein Body Mass Index (BMI) von ≥ 25 . Der Grenzwert für den BMI entspricht jedoch nicht dem vom RKI definierten Grenzwert, ab dem von einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf ausgegangen werden kann. Das RKI sieht ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf erst ab einem BMI von > 30 [9]. Hiervon ausgehend bildet der pU für die vorliegende Nutzenbewertung die RKI modifizierte Intention-to-Treat-2-(RKI-mITT2)-Population. In dieser Population sind Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die bei Studieneinschluss als einzigen Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf einen BMI von ≥ 25 und < 30 aufwiesen. Somit ist für die vorliegende RKI-mITT2-Population ein BMI von ≥ 30 als Risikofaktor definiert. Dies entspricht jedoch ebenfalls nicht exakt den Angaben des RKI, welches einen BMI > 30 als Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf definiert. Trotz dieser Abweichung wird die RKI-mITT2-Population zur Nutzenbewertung von Nirmatrelvir/Ritonavir herangezogen. Diese umfasst insgesamt 1908 Patientinnen und Patienten von denen 944 mit Nirmatrelvir/Ritonavir und 964 mit Placebo behandelt wurden.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

medikamentöse (z. B. Dexamethason, Remdesivir, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) wie auch nicht medikamentöse Therapien (Sauerstoffgabe, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) einzubeziehen.

Gemäß der aktuellen Bewertung der Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) beim Robert Koch-Institut (RKI) (Stand 05.07.2022) stehen neben Nirmatrelvir/Ritonavir die Virostatika Molnupiravir und Remdesivir sowie die neutralisierenden monoklonalen Antikörper Sotrovimab und Tixagevimab/Cilgavimab als antivirale Therapie in der Frühphase von COVID-19 bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf zur Verfügung [10]. Für Molnupiravir und Tixagevimab/Cilgavimab liegt zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung jeweils keine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet vor. Die Empfehlungen der Fachgruppe COVRIIN decken sich im Wesentlichen mit den Empfehlungen der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung aktuellen Leitlinien (S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 [Stand 28.02.2022] [11] und der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) [Stand 04.02.2022] [12]). In den Leitlinien wird diesen Substanzen allerdings lediglich eine schwache bzw. offene Empfehlung für spezielle Risikogruppen ausgesprochen. Dies wird vor allem durch das Auftreten neuer Virusvarianten mit potenziell veränderter Pathogenität und der gesteigerten Immunkompetenz der Bevölkerung begründet, welche durch Impfung sowie vorangegangene Virusexposition gefördert wird. Insgesamt ist das aktuelle Risiko wegen einer SARS-CoV-2-Infektion eine stationäre oder ambulante Therapie zu benötigen, längerfristige Einschränkungen der Lebensqualität zu erfahren oder zu versterben gemäß Angaben in der S3-Leitlinie daher nur schwer quantifizierbar [11]. Die Auswahl der geeigneten Therapie sollte gemäß Leitlinien als Einzelfallentscheidung unter Einbeziehung von individuellem Risikoprofil, Immunisierungsstatus, Komorbiditäten, Verfügbarkeit und Kontraindikationen erfolgen. Dies spiegelt sich auch in der Bewertung der Fachgruppe COVRIIN mit aktuellerem Stand (05.07.2022) wider, die neben dem Immunisierungsstatus bei den Vorschlägen für die Auswahl der antiviralen Therapie auch die Neutralisationsaktivität gegen die derzeit vorherrschenden Virusvarianten mit einfließen lässt [10,13].

Verabreichte Begleittherapien in der Studie EPIC-HR

In der Studie EPIC-HR sollte die COVID-19-Therapie gemäß lokalen Standards erfolgen. Jedoch gab es hierbei Einschränkungen. Der Einsatz von COVID-19-Rekonvaleszentenplasma gegen SARS-CoV-2 war nicht erlaubt. Ebenso war die Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Induktoren und Arzneimitteln mit starker CYP3A-abhängiger Clearance nicht erlaubt war. Einige der monoklonalen Antikörper bzw. antiviralen Wirkstoffe zur Behandlung von COVID-19 standen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung zudem noch nicht zur Verfügung [14].

Darüber hinaus gab es keine weiteren Einschränkungen oder spezifischen Vorgaben für die Begleitbehandlung im Interventions- sowie Kontrollarm.

Angaben zu den Begleittherapien, die ≥ 2 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm erhielten, sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Angaben zu Begleittherapien ($\geq 2\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo (Gesamtpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoff Nicht medikamentöse Behandlung	Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie n (%)	
	Nirmatrelvir/Ritonavir N = 1109 ^a	Placebo N = 1115 ^a
EPIC-HR		
Gesamt	854 (77,0)	868 (77,8)
Enalapril	33 (3,0)	30 (2,7)
Lisinopril	72 (6,5)	59 (5,3)
Losartan	41 (3,7)	42 (3,8)
Ascorbinsäure	160 (14,4)	167 (15,0)
Acetylsalicylsäure	141 (12,7)	136 (12,2)
Paracetamol	302 (27,2)	292 (26,2)
Azithromycin	47 (4,2)	49 (4,4)
Dexamethason	23 (2,1)	59 (5,3)
Doxycyclin	15 (1,4)	22 (2,0)
Ibuprofen	83 (7,5)	100 (9,0)
Methylprednisolon	19 (1,7)	32 (2,9)
Levofloxacin	57 (5,1)	55 (4,9)
Prednison	21 (1,9)	23 (2,1)
Cetirizindihydrochlorid	15 (1,4)	27 (2,4)
Loratadin	22 (2,0)	22 (2,0)
Clopidogrel	30 (2,7)	32 (2,9)
Enoxaparin-Natrium	24 (2,2)	35 (3,1)
Hydroxytyrosol; Nattokinase	8 (0,7)	23 (2,1)
Favipiravir	27 (2,4)	34 (3,0)
Bisoprolol	18 (1,6)	25 (2,2)
Bisoprolol fumarat	23 (2,1)	31 (2,8)
Natriumchlorid	10 (0,9)	31 (2,8)
Zink	31 (2,8)	18 (1,6)
Amlodipin	41 (3,7)	41 (3,7)
Dextromethorphan	26 (2,3)	37 (3,3)
Hydrochlorothiazid	16 (1,4)	32 (2,9)
Famotidin	62 (5,6)	67 (6,0)
Omeprazol	22 (2,0)	34 (3,0)
Pantoprazol	27 (2,4)	29 (2,6)
Salbutamol	37 (3,3)	39 (3,5)
Metformin	81 (7,3)	82 (7,4)
Metformin hydrochlorid	23 (2,1)	22 (2,0)
Colecalciferol	35 (3,2)	33 (3,0)
Vitamin D	24 (2,2)	19 (1,7)

Tabelle 8: Angaben zu Begleittherapien (≥ 2 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo (Gesamtpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie n (%)	
	Nirmatrelvir/Ritonavir N = 1109 ^a	Placebo N = 1115 ^a
Nicht medikamentöse Behandlung		
nicht medikamentöse Behandlung		
zusätzlicher Sauerstoffbedarf	10 (0,9 ^b)	54 (4,8 ^b)
a. Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Für die relevante Teilpopulation (RKI-mITT2-Population) liegen keine Angaben zur Begleitmedikation vor.		
b. eigene Berechnung		
mITT: modifizierte Intention-to-Treat; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut		

Als Begleittherapien zur Behandlung von COVID-19 wurden in der Studie EPIC-HR insbesondere entzündungs- und schmerzhemmende Wirkstoffe verabreicht. Diese wurden in beiden Studienarmen etwa gleich häufig verabreicht. Spezifische therapeutische Maßnahmen, wie z. B. Dexamethason oder Sauerstoffgabe wurden im Studienverlauf nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten eingesetzt. Diese Therapien werden allerdings auch erst in späteren Phasen der Erkrankung empfohlen. Beide Therapien wurden häufiger im Kontrollarm eingesetzt (Dexamethason: 2,1 % [Nirmatrelvir/Ritonavir] vs. 5,3 % [Placebo]; Sauerstoffbedarf 0,9 % [Nirmatrelvir/Ritonavir] vs. 4,8 % [Placebo]).

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

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nirmatrelvir/Ritonavir N ^a = 944	Placebo N ^a = 964
EPIC-HR		
Alter [Jahre], MW (SD)	47 (16)	48 (15)
Alter [Jahre], n (%)		
18 bis 44	423 (45)	396 (41)
45 bis 59	296 (31)	309 (32)
60 bis 64	85 (9)	111 (12)
≥ 65	140 (15) ^b	148 (15) ^b
Geschlecht [w / m], %	50 / 50	47 / 53
Region, n (%)		
USA	387 (41)	395 (41)
Europa	322 (34)	321 (33)
Indien	74 (8)	78 (8)
Rest der Welt	161 (17)	170 (18)
Dauer seit Auftreten der ersten Symptome, n (%)		
≤ 3 Tage	637 (67)	632 (66)
> 3 Tage	307 (33)	332 (34)
Anzahl der Risikofaktoren für einen schwere COVID-19-Verlauf, n (%)		
1	483 (51)	476 (49)
2	261 (28)	286 (30)
3	143 (15)	134 (14)
4	49 (5)	51 (5)
> 4	8 (1)	17 (2)
Risikofaktoren, n (%)		
Rauchen	423 (45)	442 (46)
BMI ≥ 30 kg/m ²	403 (43) ^b	415 (43) ^b
Bluthochdruck	358 (38)	375 (39)
Alter ≥ 60 Jahre	225 (24) ^b	259 (27) ^b
Diabetes mellitus	135 (14)	137 (14)
chronische Lungenerkrankung	62 (7)	39 (4)
kardiovaskuläre Erkrankung	42 (4)	49 (5)
chronische Nierenerkrankung	6 (1)	8 (1)
immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie	6 (1)	7 (1)
Krebserkrankung	5 (1)	6 (1)
medizintechnologische Abhängigkeit	4 (< 1)	3 (< 1)
neuronale Entwicklungsstörung	2 (< 1)	1 (< 1)
HIV-Infektion	0 (0)	1 (< 1)
Sichelzellenanämie	0 (0)	0 (0)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nirmatrelvir/Ritonavir N ^a = 944	Placebo N ^a = 964
COVID-19 mAb-Behandlung, n (%)	60 (6)	60 (6)
serologischer Status, n (%)		
negativ	439 (47)	457 (47)
positiv	494 (52)	495 (51)
unklar	11 (1)	12 (1)
Therapieabbruch, n (%) ^c	47 (5)	67 (7)
Studienabbruch, n (%) ^d	53 (6)	71 (7)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der RKI-mITT2 Population. b. eigene Berechnung c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Intervention- vs. Kontrollarm waren: eine Rücknahme der Einwilligungserklärung (2,6 % vs. 2,4 %) und UEs (1,8 % vs. 4,3 %). d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Intervention- vs. Kontrollarm waren: eine Rücknahme der Einwilligungserklärung (3,8 % vs. 4,1 %) und Lost to Follow-up (1,4 % vs. 1,7 %).</p> <p>BMI: Body Mass Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HIV: humanes Immundefizienzvirus; m: männlich; mAb: monoklonaler Antikörper; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der RKI-mITT2 Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 48 Jahre alt. Der Anteil der Frauen an der Studienpopulation lag bei ungefähr der Hälfte. Bei etwa 66 % der Patientinnen und Patienten lagen Symptome ≤ 3 Tage vor Studienbeginn vor. Der häufigste Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren Rauchen (45 %) gefolgt von BMI ≥ 30 (43 %), Bluthochdruck (38 %) und Alter (25 %). Die Hälfte der Patientinnen und Patienten wies 1 Risikofaktor auf.

Einschränkung der Studienpopulation im Vergleich zur aktuellen Situation der Pandemie

Wie bereits oben beschrieben waren Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Impfung gegen COVID-19 von der Studie EPIC-HR ausgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung weist dagegen ein großer Anteil der Bevölkerung aufgrund von Impfungen und ggf. vorangegangener Virusexposition bereits eine vollständige Immunisierung entsprechend der Definition der Ständigen Impfkommission (STIKO) [15] auf, wodurch sich das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 reduziert. Dementsprechend sind diese Patientinnen und Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung besteht. Bei Patientinnen und Patienten mit unvollständiger Immunisierung oder mit relevantem Risiko für ein unzureichendes Impfansprechen entsprechend der Definition der STIKO [15] kann allerdings weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung bestehen. Gleiches

gilt gemäß Angaben der Fachgruppe COVRIIN für Patientinnen und Patienten bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen [10]. In der Studie EPIC-HR waren jedoch nur wenige Patientinnen und Patienten mit komplexen Risikofaktoren eingeschlossen. Es lag nur bei sehr wenigen Patientinnen und Patienten eine immunsuppressive Erkrankung bzw. eine immunsuppressive Therapie (1 %) oder eine Krebserkrankung (1 %) vor. Nur 15 % der Patientinnen und Patienten war ≥ 65 Jahre alt. Die häufigsten Risikofaktoren waren Rauchen, erhöhter BMI und Bluthochdruck (siehe Tabelle 9), wobei bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten lediglich 1 Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf vorlag. Der geringe Anteil an Patientinnen und Patienten mit komplexen Risikofaktoren in der Studienpopulation kann u. a. auf das Interaktionspotential von Nirmatrelvir/Ritonavir zurückgeführt werden. So sind CYP3A4-Induktoren und Arzneimitteln mit starker CYP3A-abhängiger Clearance bei der Gabe von Nirmatrelvir/Ritonavir kontraindiziert. Dies führt dazu, dass gerade ältere, multimorbide Patientinnen und Patienten, welche aufgrund ihrer Vorerkrankungen Arzneimittel mit Interaktionspotenzial einnehmen, von der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ausgenommen sind. So wird bei einer Behandlung mit den Statinen bzw. Lipidsenkern Simvastatin, Lovastatin oder Lomitapid von einer gleichzeitigen Gabe von Nirmatrelvir/Ritonavir zwingend abgeraten. Ebenfalls ist die Gabe von bestimmten Antikoagulantien (z. B. Rivaroxaban, Edoxaban, Apixaban, Dabigatran) kontraindiziert [14].

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

Ein Evidenztransfer von den ungeimpften Patientinnen und Patienten in der Studie EPIC-HR auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht, ist dennoch plausibel. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

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

In Modul 4 A macht der pU keine Angaben dazu, welche Virusvariante bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vorliegt. Aus dem Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) geht jedoch hervor, dass ca. 99 % der Patientinnen und Patienten mit der Delta-Variante infiziert waren. Gemäß Fachinformation [8] zeigt Nirmatrelvir/Ritonavir in vitro jedoch auch eine antivirale Aktivität gegen die Omikron-Variante (B.1.1.529). Daher kann von einer Übertragbarkeit der beobachteten Effekte in der Studie auf die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung kursierenden Omikron-Varianten ausgegangen werden.

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

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
EPIC-HR	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EPIC-HR als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU geht davon aus, dass sich die Resultate der Studie EPCI-HR sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Dies begründet er damit, dass das mediane Erkrankungsalter der Patientinnen und Patienten in der MITT2-Population mit 47 bis 49 Jahren

dem medianem Erkrankungsalter in Deutschland im Wochenverlauf entspreche. Die Verteilung von Frauen und Männern sei gleichmäßig über beide Studienarme und die Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kaukasischer Herkunft.

Des Weiteren beschreibt der pU, dass eingeschlossene Patientinnen und Patienten in der Studie EPIC-HR mindestens 1 Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf vorwiesen und somit Patientinnen und Patienten abbildeten, für die Nirmatrelvir/Ritonavir zugelassen ist. Auch seien die Patientinnen und Patienten in Bezug auf Dosierung, wie auch Behandlungsbeginn entsprechend der Fachinformation von Nirmatrelvir/Ritonavir behandelt worden.

Der pU führt weiter aus, dass die virologische Diagnostik in der Studie EPIC-HR zur Erkennung einer Infektion mit SARS-CoV-2, welche vorzugsweise auf RT-PCR oder alternativ auf andere molekulare Antigentests besteht, den Empfehlungen des RKI entspreche. Ebenso konnten alle Patientinnen und Patienten zusätzlich zur Prüfmedikation eine Standardbehandlung erhalten. Diese umfasste jede Therapie, die durch regulatorische Behörden zugelassen ist und wie angegeben angewendet wird oder die durch wissenschaftliche Einrichtungen empfohlen ist. Somit würde die Begleitmedikation, die für die Studienpopulation der Studie EPIC-HR gemäß Studienprotokoll erlaubt war, den Therapieoptionen im deutschen Versorgungsalltag entsprechen.

In der Gesamtschau zeige sich, dass das Design der Studie EPIC-HR auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sei und ihre Ergebnisse somit für die Zusatznutzenbewertung herangezogen werden könnten.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - schwere COVID-19
 - Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache
 - Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28
 - COVID-19-Symptome zu Woche 24
 - Aktivitätsbeeinträchtigung (Work Productivity and Activity Impairment [WPAI]-COVID-19)
 - Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome [DAIDS]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität	Schwere COVID-19 ^a	Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache	Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28 ^b	COVID-19-Symptome zu Woche 24 ^c	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-COVID-19)	Gesundheitszustand (EQ 5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^d	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
EPIC-HR	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e	nein ^e	nein ^f	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^h
<p>a. operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 (Akutversorgung von > 24 Stunden)</p> <p>b. ausgewertete Symptome: Myalgie, Kurzatmigkeit bzw. Schwierigkeiten beim Atmen, Schüttelfrost, Husten, Diarrhö, heißes oder fiebriges Gefühl (subjektive Wahrnehmung von Fieber), Kopfschmerzen, Übelkeit, verstopfte Nase oder laufende Nase, Halsschmerzen, Erbrechen, Fatigue, Verlust des Geruchssinns und Verlust des Geschmackssinns</p> <p>c. Zusätzlich zu den COVID-19-Symptomen bis Tag 28 wurden zu Woche 24 die Symptome Konzentrationsschwierigkeiten, Schlafstörungen, Herzklopfen und andere Symptome ausgewertet.</p> <p>d. Schwere UEs sind operationalisiert als DAIDS-Grad ≥ 3.</p> <p>e. keine verwertbaren Daten aufgrund von unzureichenden Rücklaufquoten</p> <p>f. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>g. keine verwertbaren Daten vorhanden; der pU legt keine Angaben dazu vor, welche Ereignisse er als erkrankungsbezogen einstuft (zur Erläuterung siehe nachfolgenden Text).</p> <p>h. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen UEs identifiziert.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>												

Morbidität

Schwere COVID-19

Schwere COVID-19 war operationalisiert als > 24 Stunden Akutversorgung in einem Krankenhaus oder einer ähnlichen Akutversorgungseinrichtung. Aus den Studienunterlagen und den Angaben des pU in Modul 4 A geht nicht hervor, unter welchen Bedingungen eine Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 erfolgte.

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 (siehe Tabelle 8) wird zudem davon ausgegangen, dass

die Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 eine hinreichende Annäherung an das Auftreten von schweren Krankheitsverläufen darstellt. Angaben zu Hospitalisierung aufgrund jeglicher Ursache liegen im Dossier nicht vor.

COVID-19-Symptome

Für die Studie EPIC-HR wurden folgende 14 COVID-19-Symptome täglich über 28 Tage anhand eines digitalen Patiententagebuchs erhoben:

- Myalgie
- Kurzatmigkeit bzw. Schwierigkeiten beim Atmen
- Schüttelfrost
- Husten
- Diarrhö
- heißes oder fiebriges Gefühl (subjektive Wahrnehmung von Fieber)
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- verstopfte Nase oder laufende Nase
- Halsschmerzen
- Erbrechen
- Fatigue
- Verlust des Geruchssinns
- Verlust des Geschmackssinns

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. Abweichend hiervon wurden die Symptome Erbrechen und Diarrhö jeweils auf einer 4-Punkte-Häufigkeitsskala erhoben, wobei 0 für kein Auftreten, 1 für 1- bis 2-maliges Auftreten, 2 für 3- bis 4-maliges Auftreten und 3 für 5-maliges oder häufigeres Auftreten standen. Die Symptome Verlust des Geruchssinns bzw. des Geschmackssinns wurden jeweils auf einer 3-Punkte-Likert-Skala erhoben, wobei 0 einem normalen Geruchs- bzw. Geschmackssinn entsprach, 1 einem verminderten Geruchs- bzw. Geschmackssinn und 2 einem Verlust des Geruchs- bzw. Geschmackssinns.

Die Analyse von 11 Symptomen hiervon (ohne Fatigue, Verlust des Geruchssinnes und Verlust des Geschmackssinnes) war laut Studienplanung präspezifiziert. Neben diesen Auswertungen, legt der pU ebenfalls in Modul 4 A Analysen zu allen 14 erhobenen COVID-19-Symptomen bis Tag 28 vor. Da es sich bei den 3 zusätzlichen Symptomen um charakteristische COVID-19-

Symptome handelt, wird die Linderung von allen 14 COVID-19-Symptome zur Nutzenbewertung herangezogen. Der pU 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.

Zusätzlich wurden COVID-19-Symptome zum Studienende nach 24 Wochen telefonisch erhoben. Bei dieser Erhebung wurden neben den 14 bereits beschriebenen Symptomen zusätzlich Konzentrationsschwierigkeiten, Schlafstörungen, Herzklopfen und andere Symptome ausgewertet. Hierbei gibt es jedoch keine Angaben dazu, wie zielgenau nach 24 Wochen Symptome, welche im Zusammenhang mit COVID-19 stehen sollen, abgefragt wurden. Informationen, z. B. zum Wortlaut der Abfrage, legt der pU in seinem Dossier nicht vor. Der Endpunkt COVID-19-Symptome zu Woche 24 wird trotzdem zur Nutzenbewertung herangezogen.

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

Die Endpunkte zur Aktivitätsbeeinträchtigung erhoben mittels der Frage 6 des WPAI-COVID-19 und zum 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.

Global Impression Questions (GIQ)

Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass es sich bei dem GIQ um 3 Fragen handelt, mit welchen eine patientenberichtete globale Einschätzung der Symptomatik und Lebensqualität möglich sei. Die Validität dieses Instruments kann auf Grundlage der vorliegenden Informationen nicht abschließend eingeschätzt werden. So liegen weder die Wortlaute der einzelnen Fragen vor, noch gibt es Informationen über die verwendeten Skalen. Auswertungen zum GIQ werden somit nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

Bei der Erfassung der UEs wurden neben therapiebezogenen UEs offensichtlich Ereignisse erfasst, die der Symptomatik der Erkrankung zuzuordnen sind. Der pU legt in Modul 4 A zwar Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen vor. Allerdings legt er keine Informationen dazu vor, welche Ereignisse als erkrankungsbezogen eingestuft und dementsprechend in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Für eine adäquate Bewertung der Nebenwirkungen müssen die Gesamtraten der SUEs und schweren UEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ausgewertet werden. Auf Basis der vorliegenden Angaben bleibt unklar, ob Ereignisse, die der Symptomatik der Grunderkrankung zuzuordnen sind, aus den Analysen ausgeschlossen wurden. Die Gesamtraten zu SUEs, schweren UEs und Abbruch wegen UEs sind für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht verwertbar.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo

Studie	Studienbene	Endpunkte											
		Gesamtmortalität	Schwere COVID-19 ^a	Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache	Linderung von COVID-19 Symptomen bis Tag 28 ^b	COVID-19 Symptome zu Woche 24 ^c	Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI-COVID-19)	Gesundheitszustand (EQ 5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^d	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
EPIC-HR	N	N	N	N	H ^e	N	- ^f	- ^f	- ^g	- ^h	- ^h	- ^h	- ⁱ

a. operationalisiert als Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 (Akutversorgung von > 24 Stunden)
b. ausgewertete Symptome: Myalgie, Kurzatmigkeit bzw. Schwierigkeiten beim Atmen, Schüttelfrost, Husten, Diarrhö, heißes oder fiebriges Gefühl (subjektive Wahrnehmung von Fieber), Kopfschmerzen, Übelkeit, Verstopfte Nase oder laufende Nase, Halsschmerzen, Erbrechen, Fatigue, Verlust des Geruchssinns und Verlust des Geschmackssinns
c. Zusätzlich zu den COVID-19-Symptomen bis Tag 28 wurden zu Woche 24 die Symptome Konzentrationsschwierigkeiten, Schlafstörungen, Herzklopfen und andere Symptome ausgewertet.
d. Schwere UEs sind operationalisiert als DAIDS-Grad ≥ 3 .
e. im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen
f. unzureichende Rücklaufquoten
g. nicht erhoben
h. keine verwertbaren Daten vorhanden; Der pU legt keine Angaben dazu vor, welche Ereignisse er als erkrankungsbezogen einstuft (zur Erläuterung siehe nachfolgenden Text).
i. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen UEs identifiziert.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; H: hoch; N: niedrig; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

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

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Die nachfolgende Einschätzung zur Aussagesicherheit bezieht sich, wie in Abschnitt I 3.2 bereits beschrieben, auf Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen COVID-19 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen COVID-19 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung aufgrund komplexer Risikofaktoren weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. Darüber hinaus sind ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten möglich, die mit einer Virusvariante infiziert sind, für die eine ausreichende antivirale Aktivität vorliegt.

Wie bereits in Abschnitt I 3.2 beschrieben ist ein Evidenztransfer von den in der Studie EPIC-HR eingeschlossenen ungeimpften Patientinnen und Patienten auf Patientengruppen, die trotz Impfung keine vollständige Immunisierung erreichen oder bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen, möglich. Es bleibt jedoch unklar, ob die beobachteten Effekte der ungeimpften Patientinnen und Patienten uneingeschränkt auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie EPIC-HR können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Nirmatrelvir/Ritonavir mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs, häufigen schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang B dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Endpunktkategorien, dichotom) – RCT, direkter Vergleich:
Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie 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 (%)	
EPIC-HR					
Mortalität					
Gesamtmortalität	944	0 (0)	964	15 (1,6)	0,03 [0,00; 0,55]; 0,017
Morbidität					
schwere COVID-19	944	10 (1,1)	964	60 (6,2)	0,17 [0,09; 0,33]; < 0,001 ^a
Bedarf intensivmedizinischer 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				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	keine verwertbaren Daten ^c				
SUEs	keine verwertbaren Daten ^c				
schwere UEs ^d	keine verwertbaren Daten ^c				
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten ^c				
<p>a. eigene Berechnung von RR, KI und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [16])</p> <p>b. keine verwertbaren Daten aufgrund von unzureichenden Rücklaufquoten</p> <p>c. Der pU legt keine Angaben dazu vor, welche Ereignisse er als erkrankungsbezogen einstuft (siehe Abschnitt I 4.1). Vom pU angegebenen 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].</p> <p>d. Schwere UEs sind operationalisiert als DAIDS-Grad ≥ 3.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome; 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</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Endpunktkategorien, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nirmatrelvir/Ritonavir		Placebo		Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
EPIC-HR					
Morbidität					
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
<p>a. 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.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Morbidität

Schwere COVID-19

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

Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache

Für den Endpunkt Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil

von Nirmatrelvir/Ritonavir. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28

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

COVID-19-Symptome zu Woche 24

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

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

Für die Endpunkte Aktivitätsbeeinträchtigung erhoben mittels des WPAI-COVID-19 und Gesundheitszustand erhoben über die VAS des EQ-5D liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1). Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Bei der Erhebung der SUEs, schweren UEs und Abbrüche wegen UEs wurden im großen Umfang erkrankungsbezogene Ereignisse miterfasst. Der pU legt für diese Endpunkte in Modul 4 A zwar Auswertungen unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen vor, allerdings gibt er nicht an, welche Ereignisse als erkrankungsbezogen eingestuft und dementsprechend in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Dies führt dazu, dass die Gesamtraten zu SUEs, schweren UEs und Abbrüche wegen UEs zur Bewertung der Nebenwirkungen von Nirmatrelvir/Ritonavir nicht verwertbar sind. Basierend auf den Ergebnissen zu häufigen SUEs, schweren UEs und Abbrüche wegen UEs (siehe I Anhang B) werden jedoch keine negativen Effekte von Nirmatrelvir/Ritonavir in einem Ausmaß erwartet, welche den Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir infrage stellen können. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Der pU legt für die Endpunkte Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache und COVID-19-Symptome zu Woche 24 keine Subgruppenanalysen vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Schwere COVID-19, Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache

Ereignisse, die eine stationäre Behandlung erfordern, sind als schwer bzw. schwerwiegend anzusehen. Daher werden die Endpunkte schwere COVID-19 und Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28

Der Schweregrad der abgefragten COVID-19-Symptome zu Beginn der Studie EPIC-HR wird insgesamt als nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend anzusehen. So berichtet die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn ausschließlich von leichten oder mittelschweren Symptomen (58 % [Nirmatrelvir/Ritonavir] vs. 61 % [Placebo]). Daher wird der Endpunkt Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28 der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo

Endpunktkategorie Endpunkt	Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 1,6 % RR: 0,03 [0,00; 0,55] p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
schwere COVID-19	1,1 % vs. 6,2 % RR: 0,17 [0,09; 0,33] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache	0 % vs. 0,9 % RR: 0,05 [0,00; 0,92] p = 0,044 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Linderung von COVID- 19-Symptomen bis Tag 28	16 vs. 20 Tage HR: 1,30 [1,16; 1,47] HR: 0,77 [0,68; 0,86] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
COVID-19-Symptome zu Woche 24	3,9 % vs. 3,5 % RR: 1,11 [0,70; 1,76] p = 0,651	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Aktivitätsbeeinträchtigung (WPAI)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
–	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs		
Abbruch wegen UEs		
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI₀: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtmortalität: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ schwere COVID-19: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ Bedarf intensivmedizinischer Betreuung aufgrund jeglicher Ursache: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Linderung von COVID-19-Symptomen bis Tag 28: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Effekte gelten nur für Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen COVID-19 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen COVID-19 vorliegt, bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen.	
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019	

Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben gilt die folgende Aussage zum Zusatznutzen ausschließlich für erwachsene Patientinnen und Patienten, die noch keine Impfung gegen COVID-19 erhalten haben oder bei denen keine vollständige Immunisierung gegen COVID-19 vorliegt bzw. bei denen trotz Immunkompetenz und vollständiger Impfung komplexe Risikofaktoren vorliegen. Patientinnen und Patienten mit vollständiger Immunisierung sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst, da kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.

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

Zusammenfassend gibt es für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf

zu entwickeln einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Nirmatrelvir/Ritonavir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln ableitet.

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Pfizer. An Interventional Efficacy and Safety, Phase 2/3, Double-Blind, 2-Arm Study to Investigate Orally Administered PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized Symptomatic Adult Participants With COVID-19 Who are at Increased Risk of Progressing to Severe Illness; study C4671005; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2022.
2. Pfizer. An Interventional Efficacy and Safety, Phase 2/3, Double-Blind, 2-Arm Study to Investigate Orally Administered PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized Symptomatic Adult Participants With COVID-19 Who are at Increased Risk of Progressing to Severe Illness; study C4671005; Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
3. Pfizer. An Interventional Efficacy and Safety, Phase 2/3, Double-Blind, 2-arm Study to Investigate Orally Administered PF-07321332/Ritonavir Compared with Placebo in Nonhospitalized Symptomatic Adult Participants with COVID-19 who are at Increased Risk of Progressing to severe Illness [online]. [Zugriff: 18.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002895-38.
4. Pfizer. EPIC-HR: Study of Oral PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized High Risk Adults With COVID-19 [online]. 2022 [Zugriff: 18.07.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04960202>.
5. Pfizer. An Interventional Efficacy and Safety, Phase 2/3, Double-Blind, 2-Arm Study to Investigate Orally Administered Pf-07321332/Ritonavir Compared with Placebo in Nonhospitalized Symptomatic Adult Participants with Covid-19 Who Are at Increased Risk of Progressing to Severe Illness [online]. 2022 [Zugriff: 18.07.2022]. URL: <https://jrct.niph.go.jp/en-latest-detail/jRCT2031210267>.
6. European Medicines Agency. Paxlovid; CHMP assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 01.09.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med 2022; 386(15): 1397-1408. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>.
8. Pfizer Europe. Fachinformation Paxlovid 150 mg + 100 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2022.
9. Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html.

10. Fachgruppe COVRIIN beim Robert-Koch-Institut. Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion [online]. 2022 [Zugriff: 09.08.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?__blob=publicationFile.
11. Kluge S, Janssens U, Welte T et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 [online]. 2022 [Zugriff: 18.08.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LG1_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf.
12. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte; S2e-Leitlinie [online]. 2022 [Zugriff: 18.08.2022]. URL: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S2-Leitlinien/053-054_S2e_SARS-CoV-2%20und%20COVID-19/V22/053-0541_S2e%20Coronavirus_V22_22-02-2022.pdf.
13. Fachgruppe COVRIIN beim Robert-Koch-Institut. Möglicher Einsatz der neutralisierenden monoklonalen Antikörper in Abhängigkeit von der diagnostizierten SARS-CoV-2-Virusvariante [online]. 2022 [Zugriff: 18.08.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Monoklonale_AK.pdf?__blob=publicationFile.
14. Fachgruppe COVRIIN beim Robert-Koch-Institut. Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir) [online]. 2022 [Zugriff: 23.08.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Arzneimittelwechselwirkungen_Paxlovid.pdf?__blob=publicationFile.
15. Koch J, Vygen-Bonnet S, Bogdan C et al. Wissenschaftliche Begründung zur COVID-19-Impfempfehlung der STIKO für Personen mit durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion und bisher unvollständiger Immunisierung. Epidemiologisches Bulletin 2022; 21: 44-51. <https://dx.doi.org/10.25646/10068>.
16. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
Nirmatrelvir OR PF-07321332

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Nirmatrelvir* OR PF07321332 OR PF-07321332 OR (PF 07321332)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Nirmatrelvir OR PF07321332 OR PF-07321332 OR PF 07321332

I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (DAIDS-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo

Studie SOC ^{b, c} PT ^{b, c}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nirmatrelvir/Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
EPIC-HR		
Gesamtrate UEs^c	226 (23,9)	234 (24,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (1,5)	11 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (1,7)	27 (2,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	52 (5,5)	47 (4,9)
Diarrhö	30 (3,2)	17 (1,8)
Übelkeit	11 (1,2)	16 (1,7)
Erkrankungen des Nervensystems	67 (7,1)	23 (2,4)
Dysgeusie	54 (5,7)	3 (0,3)
Kopfschmerzen	8 (0,8)	12 (1,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (2,5)	68 (7,1)
COVID-19	3 (0,3)	14 (1,5)
COVID-19-Pneumonie	8 (0,8)	38 (3,9)
Pneumonie	2 (0,2)	11 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	11 (1,2)	10 (1,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	17 (1,8)	12 (1,2)
Untersuchungen	83 (8,8)	94 (9,8)
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert	9 (1,0)	12 (1,2)
Alaninaminotransferase erhöht	17 (1,8)	25 (2,6)
Aspartataminotransferase erhöht	10 (1,1)	12 (1,2)
C-reaktives Protein erhöht	10 (1,1)	11 (1,1)
Fibrin D Dimer erhöht	19 (2,0)	31 (3,2)
Renale Kreatininclearance vermindert	16 (1,7)	18 (1,9)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Die Analyse basierte auf UE, die am oder vor der Visite zu Tag 34 begannen.</p> <p>b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. inkl. erkrankungsbezogene Ereignisse; Eine Auswertung nach MedDRA SOC/PT für UEs ohne Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung COVID-19 zugeordnet werden konnten, liegt nicht vor.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten der RKI-Safety-Population; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nirmatrelvir/Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
SOC ^{b, c} PT ^{b, c}		
EPIC-HR		
Gesamtrate SUEs^c	17 (1,8)	66 (6,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	16 (1,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (1,2)	50 (5,2)
COVID-19-Pneumonie	7 (0,7)	34 (3,5)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Die Analyse basierte auf UE, die am oder vor der Visite zu Tag 34 begannen.</p> <p>b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. inkl. erkrankungsbezogene Ereignisse; Eine Auswertung nach MedDRA SOC/PT für UEs ohne Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung COVID-19 zugeordnet werden konnten, liegt nicht vor.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten der RKI-Safety-Population; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 20: Häufige schwere UEs (DAIDS-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nirmatrelvir/Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
SOC ^{b, c} PT ^{b, c}		
EPIC-HR		
Gesamtrate schwere UEs (DAIDS-Grad ≥ 3)^c	43 (4,6)	92 (9,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,1)	17 (1,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (1,0)	48 (5,0)
COVID-19-Pneumonie	5 (0,5)	32 (3,3)
Untersuchungen	29 (3,1)	31 (3,2)
Renale Kreatinin-clearance vermindert	11 (1,2)	12 (1,2)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Die Analyse basierte auf UE, die am oder vor der Visite zu Tag 34 begannen.</p> <p>b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. inkl. erkrankungsbezogene Ereignisse; Eine Auswertung nach MedDRA SOC/PT für UEs ohne Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung COVID-19 zugeordnet werden konnten, liegt nicht vor.</p> <p>AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; DAIDS: Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten der RKI-Safety-Population; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nirmatrelvir/Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
SOC^{b, c}		
PT^{b, c}		
EPIC-HR		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^c	17 (1,8)	41 (4,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (0,2)
Asthenie	0 (0)	1 (0,1)
Periphere Schwellung	0 (0)	1 (0,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	8 (0,8)
Akute respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (0,1)
Dyspnoe	0 (0)	1 (0,1)
Hypoxie	0 (0)	1 (0,1)
Interstitielle Lungenerkrankung	0 (0)	1 (0,1)
Pneumonitis	0 (0)	3 (0,3)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (0,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,1)	0 (0)
Vaginale Blutung	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (0,1)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0 (0)	1 (0,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (0,4)	7 (0,7)
Schmerzen im Unterbauch	1 (0,1)	0 (0)
Diarrhö	1 (0,1)	1 (0,1)
Gastritis	0 (0)	1 (0,1)
Übelkeit	3 (0,3)	4 (0,4)
Erbrechen	3 (0,3)	2 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (0,3)	2 (0,2)
Schwindelgefühl	1 (0,1)	1 (0,1)
Dysgeusie	1 (0,1)	0 (0)
Kopfschmerzen	1 (0,1)	0 (0)
Restless-legs-Syndrom	0 (0)	1 (0,1)
Gefäßerkrankungen	2 (0,2)	0 (0)
Hypertonie	1 (0,1)	0 (0)
Hypertensive Krise	1 (0,1)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,2)	17 (1,8)
COVID-19	1 (0,1)	12 (1,2)
COVID-19-Pneumonie	1 (0,1)	4 (0,4)
Pneumonie	0 (0)	1 (0,1)

Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nirmatrelvir/Ritonavir N = 944	Placebo N = 964
SOC ^{b, c} PT ^{b, c}		
EPIC-HR		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^c	17 (1,8)	41 (4,3)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (0,1)
Schlaflosigkeit	0 (0)	1 (0,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (0,1)	0 (0)
Myalgie	1 (0,1)	0 (0)
Untersuchungen	8 (0,8)	9 (0,9)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,1)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,1)	1 (0,1)
Glukose im Blut erhöht	0 (0)	1 (0,1)
Renale Kreatininclearance vermindert	3 (0,3)	4 (0,4)
Differenzialblutbild der Leukozyten anomal	1 (0,1)	0 (0)
Glomeruläre Filtrationsrate anomal	0 (0)	1 (0,1)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	2 (0,2)	2 (0,2)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	1 (0,1)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (0,2)	0 (0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Die Analyse basierte auf UE, die am oder vor der Visite zu Tag 34 begannen.</p> <p>b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. inkl. erkrankungsbezogene Ereignisse; Eine Auswertung nach MedDRA SOC/PT für UEs ohne Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung COVID-19 zugeordnet werden konnten, liegt nicht vor.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten der RKI-Safety-Population; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RKI: Robert Koch-Institut; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven

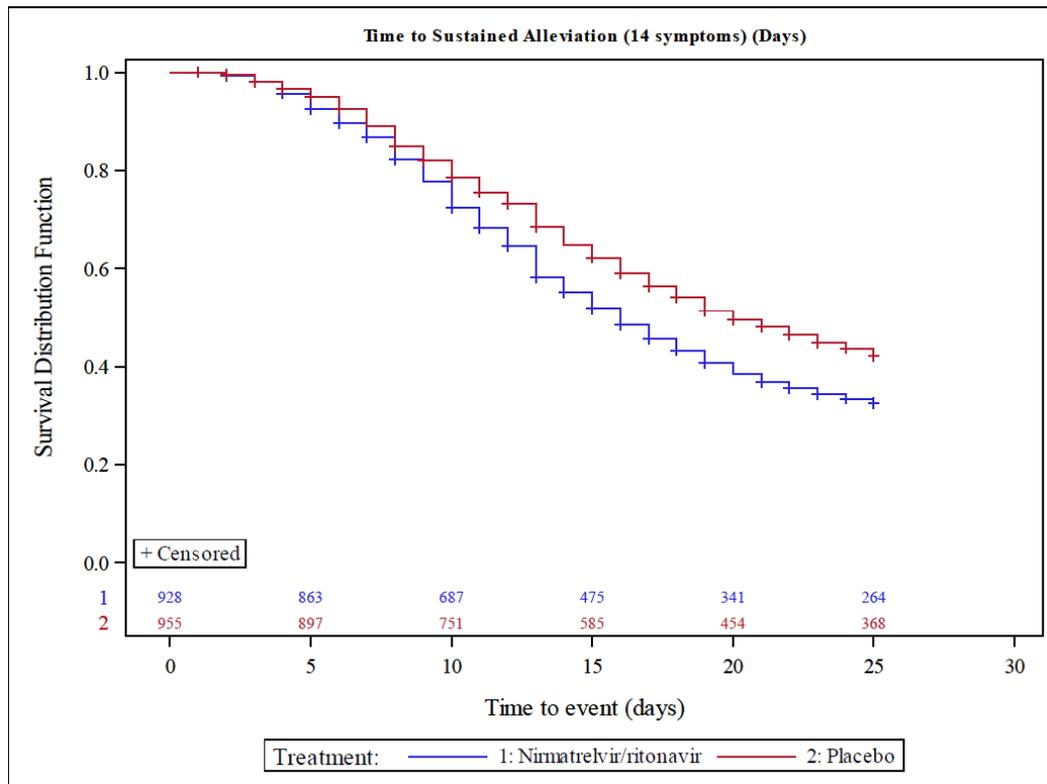


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Linderung von COVID-19 Symptomen bis Tag 28 – RCT, direkter Vergleich: Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Placebo, EPIC-HR

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.11
II 2.2 Verbrauch	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.14
II 3 Literatur	II.15

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) nachvollziehbar und plausibel.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Nirmatrelvir/Ritonavir. Demnach wird Nirmatrelvir/Ritonavir zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen angewendet, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln [1].

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt einen Bedarf an Behandlungsmöglichkeiten an, die die bestehenden Impfmaßnahmen ergänzen und ungeachtet der Virusvariante eine zuverlässige Therapie der Virusinfektion über einen kurzen Behandlungszeitraum ermöglichen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU liefert eine Modellierung [2], um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) unter Berücksichtigung verschiedener Szenarien und unterschiedlicher Annahmen zu schätzen. Das Modell wird im Folgenden dargestellt.

Die Grundidee des Modells besteht laut pU darin, die Ausbreitung des Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) von Woche zu Woche durch eine variierende wöchentliche Ausbreitungsrate $r_{\text{Wochenindex}}$ nachzubilden und anschließend die jeweilige Anzahl der wöchentlichen Neuinfektionen $X_{\text{Wochenindex}}$ rekursiv, also durch wiederholtes Anwenden der Rechenvorschrift $X_{k+1} = X_k * r_k$ mit zuvor gewähltem Anfangsniveau X_{k0} zu ermitteln. Für die Bestimmung der wöchentlichen Ausbreitungsraten legt der pU die wöchentlich an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Anzahlen der Neuinfektionen von März 2020 bis Mai 2022 [3] bzw. deren Änderungsrate zur jeweiligen Vorwoche zugrunde. Beide beinhalten laut pU implizit zu jedem Zeitpunkt den jeweiligen Einfluss durch

- die sich im Umlauf befindlichen Virusvarianten,
- den Impffortschritt in der Bevölkerung,
- die Wirksamkeit der Impfungen,

- eine Saisonalität,
- das Bestehen von Eindämmungsmaßnahmen wie Hygieneregeln und Lockdowns sowie
- die Mobilität der Bevölkerung

und lassen Veränderungen dieser Einflüsse erkennen. Der pU gibt an, die Änderungsraten um bestimmte Einflussfaktoren zu bereinigen. Dies sei für die Einflüsse durch neu auftretende Virusvarianten, Impfungen und den Anteil der Genesenen möglich, sodass die Änderungsrate auf den Stand „Wildtyp, 0 % geimpft und kein Genesenenschutz“ normiert worden sei.

Das Modell soll für eine Spanne von 52 Wochen die wöchentlichen Neuinfektionen generieren. Für die 17 Wochen in den Sommermonaten Mai bis August wurden feste Werte (Daten aus dem Jahr 2020 bzw. 2021) für die Anzahl der wöchentlichen Neuinfektionen verwendet. Der Wert der 17. Sommerwoche diente dann als Startwert für die rekursive Modellierung. Die Modellierung anhand wöchentlicher Ausbreitungsraten wurde anschließend für 35 Wochen von Anfang September bis Ende April des Folgejahres angewendet.

Auf Basis der festen Werte (Jahr 2020 bzw. 2021) und der Ausbreitungsraten (Jahr 2020 / 2021 bzw. 2021 / 2022) bildet der pU die folgenden 4 Ausgangssituationen:

- Startwert 2020 / Ausbreitung 2020 / 2021
- Startwert 2021 / Ausbreitung 2020 / 2021
- Startwert 2020 / Ausbreitung 2021 / 2022
- Startwert 2021 / Ausbreitung 2021 / 2022

Auf diese Ausgangssituationen wurden dann die folgenden 4 Szenarien angewendet, die sich laut pU aus den Einflussfaktoren vorherrschende Virusvariante, Impfquote und durchschnittliche Impfwirksamkeit zusammensetzen:

- A: Omikron BA.2, 78 % Impfquote, 60 % durchschnittliche Impfwirksamkeit
- B: Omikron BA.2, 90 % Impfquote, 60 % durchschnittliche Impfwirksamkeit
- C: Omikron BA.2, 78 % Impfquote, 80 % durchschnittliche Impfwirksamkeit
- D: Omikron BA.2, 90 % Impfquote, 80 % durchschnittliche Impfwirksamkeit

Daraus ergeben sich nach Angaben des pU 4 verschiedene Spannen für die Gesamtzahl der modellierten jährlichen Neuinfektionen:

- A: 30 718 755 bis 41 915 665
- B: 11 271 870 bis 23 285 810
- C: 786 572 bis 5 963 249
- D: 116 189 bis 902 603

Für die Bestimmung der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation werden laut pU im weiteren Personen ohne Impfung und ein Anteil der Personen mit einem Impfdurchbruch berücksichtigt. Zusätzlich nimmt der pU insbesondere an, dass bei 51,9 % aller Erwachsenen Risikofaktoren vorliegen [4] und dass die Impfquote in der Population der Erwachsenen mit Risikofaktoren 90 % beträgt [5].

Basierend auf diesen Annahmen ermittelt er für die oben beschriebenen Szenarien folgende Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation:

- A: 11 506 877 bis 15 701 106 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation
- B: 4 883 190 bis 10 087 859 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation
- C: 253 756 bis 1 923 804 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation
- D: 50 335 bis 391 025 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation

Aus den 4 Spannen der Patientenzahlen bildet der pU eine Gesamtspanne von 50 335 bis 15 701 106 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation. Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,1 % [6,7] ermittelt der pU eine Anzahl von 44 345 bis 13 832 674 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU gibt an, dass das Infektionsgeschehen in Deutschland sehr dynamisch und von diversen Faktoren abhängig ist und daher die Schätzung der zukünftigen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit extremen Unsicherheiten behaftet ist. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar. Im Folgenden werden einige Unsicherheiten hinsichtlich des Modells und den zugrundeliegenden Annahmen aufgeführt.

Die Bestimmung der Anzahl der Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 im Verlauf des Jahres 2022 ist unsicher, da die Entwicklung unter anderem von Einflüssen der Varianten von SARS-CoV-2 abhängt. Das vom pU vorgelegte Modell berücksichtigt mit Bezug auf Omikron nur die Varianten BA.1 und BA.2 [2]. Zum Stand vom 11.08.2022 lässt sich aus dem Wochenbericht des RKI [8] für die Kalenderwoche 30 ein Anteil von circa 94 % für die Omikron-Variante BA.5 in Deutschland entnehmen. Zusätzlich ist unklar, inwieweit die vom pU angenommene durchschnittliche Impfwirksamkeit von 60 % bzw. 80 % auf BA.5 und ggf. weitere Varianten übertragbar ist. Auch zeigt die Entwicklung der Neuinfektionen, dass die vom pU getroffene Annahme niedriger Fallzahlen in den Sommermonaten für das Jahr 2022 nicht zutrifft [9,10]. Darüber hinaus umfasst die Anzahl der Neuinfektionen auch eine unbekannte Anzahl asymptomatischer Fälle, die in der vorliegenden Bewertung nicht als Teil der Zielpopulation angesehen werden. Es ist daher insgesamt unklar, inwieweit sich die Patientenzahlen im Modell verändern, wenn darin BA.5 und ggf. weitere Varianten sowie eine Beschränkung auf symptomatische Fälle Berücksichtigung finden.

Der pU nimmt an, dass bei 51,9 % aller Erwachsenen Risikofaktoren vorliegen. Hierbei greift der pU auf die Auswertung einer Querschnittsbefragung [4] zurück, die im Auftrag des RKI bundesweit telefonisch durchgeführt wurde, um hieraus einen Anteil der Patientinnen und Patienten abzuschätzen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf bei COVID-19 haben. Die Auswertung beruht auf der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) 2019 / 2020-EHIS“ und liefert Angaben zu 23 001 Personen ab einem Alter von 15 Jahren, die zwischen April 2019 und Oktober 2020 befragt wurden. Ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf wurde definiert über ein Alter ab 65 Jahren oder das Vorliegen von Vorerkrankungen oder Risikofaktoren, die nach Literaturanalysen mit einem relativen Risiko > 1 für Hospitalisierung oder Versterben einhergehen (für Details siehe [4], dort Tabelle 1). Der Anteilswert 51,9 % ist vor allem aufgrund der vorliegenden Risikodefinition mit Unsicherheit behaftet, da nur jene Erkrankungen oder Risikofaktoren berücksichtigt wurden, die in der Studie GEDA 2019/2020-EHIS und damit teilweise vor der Pandemie erhoben wurden. Es bleiben demnach unter anderem Patientinnen und Patienten in dem Anteilswert unberücksichtigt, bei denen eine Krebserkrankung vorliegt.

Ein weiterer Grund für die Unsicherheit ist, dass der vom pU vorgelegten Quelle des RKI keine Impfquote von 90 % für die Population der Erwachsenen mit Risikofaktoren zu entnehmen ist [5].

In der Herleitung des pU wurde kein Anteilswert für Patientinnen und Patienten veranschlagt, bei denen kein zusätzlicher Sauerstoffbedarf besteht. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten zum Diagnosezeitpunkt einen zusätzlichen Sauerstoffbedarf haben und somit aus der Zielpopulation auszuschließen sind.

Schließlich wird unter Berücksichtigung der in der Fachinformation von Nirmatrelvir/Ritonavir [1] in Abschnitt 4.3 genannten Gegenanzeigen und in Abschnitt 4.4 aufgeführten besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der realen Versorgung ein Teil der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation nicht mit Nirmatrelvir/Ritonavir behandelt [11].

Trotz der Unsicherheiten wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation innerhalb der vom pU angegebenen Spanne liegt. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Bewertung der Untergrenze

In den Dossiers aus den bisherigen Verfahren im gleichen bzw. in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (siehe unten Einordnung in bisherige Verfahren) [12,13] sind höhere Untergrenzen für die GKV-Zielpopulation angegeben (Remdesivir: 217 755; Sotrovimab: 933 140). In der Gesamtschau der bisherigen Verfahren [14-16] ist davon auszugehen, dass die wahre Patientenzahl höher liegt als die vom pU angegebene Untergrenze.

Bewertung der Obergrenze

Der Bewertung der Obergrenze liegt die folgende Überlegung zugrunde: Erwachsene mit vollständiger Immunisierung sind nicht Bestandteil der GKV-Zielpopulation. Als Annäherung an den Anteil dieser Erwachsenen an der Gesamtbevölkerung der Erwachsenen kann der Anteil der Erwachsenen mit 1. Booster-Impfung (71,8 % zum 29.06.2022 [17]) herangezogen werden. Unter Annahme von ca. 73,274 Millionen GKV-Mitgliedern [7] und einem Anteil der Erwachsenen von ca. 83,5 % (eigene Berechnung auf Basis von [6]) verbleiben nach Subtraktion des Anteils mit 1. Booster-Impfung ca. 17,3 Millionen Erwachsene (eigene Berechnung) ohne vollständige Immunisierung in der GKV. Von dieser Anzahl ist wiederum die Anzahl derjenigen Erwachsenen abzuziehen, die im Jahr 2022 nicht an COVID-19 erkrankten oder zwar an COVID-19 erkrankten, jedoch kein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Es wird davon ausgegangen, dass das Ergebnis – und somit die wahre Patientenzahl – niedriger liegt als die vom pU angegebene Obergrenze (13 832 674 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation).

Einordnung in bisherige Verfahren

Es liegen 2 Dossierbewertungen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet (Remdesivir [14]) bzw. einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Sotrovimab [16] umfasst zusätzlich Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) vor¹. In den Verfahren zu Remdesivir (Angabe im Dossier: 217 755 bis 1 306 528 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [12]) und Sotrovimab (Angabe im Dossier: 933 140 bis 2 197 722 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [13]) wurde die jeweilige Spanne der Patientenzahl in der zugehörigen Dossierbewertung als unsicher bewertet [14,16]. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Dossier liegt für die Untergrenze niedriger und für die Obergrenze deutlich höher, sodass durch die breitere Spanne insgesamt in der vorliegenden Herleitung den Unsicherheiten besser Rechnung getragen wird und auch die wahre Patientenzahl mit höherer Wahrscheinlichkeit innerhalb dieser breiten – vom pU gelieferten – Spanne liegt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

¹ Das Anwendungsgebiet von Casirivimab/Imdevimab zur Behandlung von COVID-19 wird als nicht ausreichend ähnlich eingestuft, da zumindest die Omikron-Variante – abweichend vom Anwendungsgebiet von Nirmatrelvir/Ritonavir – nicht als Bestandteil des Anwendungsgebiets von Casirivimab/Imdevimab angesehen wird [15].

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass jegliche Prognose zur Inzidenz und Prävalenz von COVID-19 in den kommenden Jahren mit Unsicherheit behaftet ist. Dies sei auf das dynamische Infektionsgeschehen zurückzuführen, welches von zahlreichen Faktoren abhängig sei, wie beispielsweise der vorherrschenden Virusvariante, der Impfquote oder von saisonalen Effekten. Insgesamt gibt der pU an, weder für die Inzidenz noch für die Prävalenz innerhalb der nächsten 5 Jahre Angaben machen zu können.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nirmatrelvir/ Ritonavir	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	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt – trotz bestehender Unsicherheiten – mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb der vom pU gelieferten Spanne.

a. Angabe des pU
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für Nirmatrelvir/Ritonavir die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der G-BA führt aus, dass für die zweckmäßige Vergleichstherapie spezifische therapeutische Maßnahmen in der Regel bei leicht bis moderat symptomatischer COVID-19 nicht erforderlich sind. In der Therapie nach ärztlicher Maßgabe von nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten sind daher in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, sofern angezeigt, primär symptomatische medikamentöse Therapien (z. B. Analgetika, Antipyretika, Thromboseprophylaxe) zu berücksichtigen. Bei einem Fortschreiten der Krankheit und Hospitalisierung der Patientinnen und Patienten sind weitere, sowohl medikamentöse (z. B. Dexamethason, Remdesivir, Antikoagulation/Thromboseprophylaxe, Antibiotika) als auch nicht medikamentöse Therapien (z. B. Sauerstoffgabe, Art der Beatmung, bilanzierte Flüssigkeitstherapie) zu berücksichtigen.

Eine Kommentierung der Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4. Der Grund hierfür ist, dass der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Anzahl der Behandlungen, den Verbrauch, die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als patientenindividuell unterschiedlich ausweist. Dies ist plausibel.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Nirmatrelvir/Ritonavir entsprechen der Fachinformation [1] unter Annahme von 1 Behandlung über 5 Tage pro Jahr. Mehrere Behandlungen pro Jahr sind in der Fachinformation nicht explizit ausgeschlossen.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nirmatrelvir/Ritonavir je Behandlung entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, dass Nirmatrelvir/Ritonavir von der Bundesregierung zentral beschafft wurde und liefert eigene Kostenangaben. Pro Packung Nirmatrelvir/Ritonavir (20 Filmtabletten Nirmatrelvir zu je 150 mg und 10 Filmtabletten Ritonavir zu je 100 mg) setzt der pU Kosten in Höhe von 1084,39 € (Taxe-VK: 1149,16 € abzüglich Apothekenrabatt 1,77 € und Herstellerrabatt 63,00 €) an.

Nirmatrelvir/Ritonavir ist – übereinstimmend mit den Angaben des pU – in der Liste „Übersicht zentral beschaffte COVID-19 Arzneimittel ohne Impfstoffe“ [18] aufgeführt. Es ist jedoch derzeit nicht auszuschließen, dass für einen Teil des Jahres 2022 Kosten zulasten der GKV entstehen werden. Beispielsweise tritt die Allgemeinverfügung spätestens am 25.11.2022 außer Kraft [19].

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da laut Fachinformation [1] keine anfallen. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Nirmatrelvir/Ritonavir Jahrestherapiekosten in Höhe von 1084,39 €. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, die unter der Annahme von 1 Behandlung pro Jahr (siehe Abschnitt II 2.1) und anhand der vom pU angegebenen Packungskosten (siehe Abschnitt II 2.3) plausibel sind. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass Nirmatrelvir/Ritonavir in der Liste für zentral beschaffte COVID-19 Arzneimittel aufgeführt ist (siehe Abschnitt II 2.3).

Für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe sind die Jahrestherapiekosten laut pU patientenindividuell unterschiedlich. Dies ist plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Nirmatrelvir/Ritonavir	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	1084,39	0	0	1084,39	Der Angaben des pU sind unter der Annahme von 1 Behandlung pro Jahr (siehe Abschnitt II 2.1) und anhand der vom pU angegebenen Packungskosten (siehe Abschnitt II 2.3) plausibel. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass Nirmatrelvir/Ritonavir in der Liste für zentral beschaffte COVID-19 Arzneimittel aufgeführt ist.
Therapie nach ärztlicher Maßgabe		patientenindividuell unterschiedlich				Die Angabe des pU ist plausibel.
a. Angaben des pU COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Laut pU liegen keine Daten zur Häufigkeit von Kontraindikationen sowie zu Patientenpräferenzen vor. Ferner geht er davon aus, dass die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir im ambulanten Sektor erhält. Insgesamt kann laut pU der genaue Marktanteil von Nirmatrelvir/Ritonavir nicht beziffert werden.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Pfizer. Fachinformation: Paxlovi 150 mg + 100 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 25.07.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Pfizer Pharma. Paxlovid™ -Patientenzahlenmodellierung in Abschnitt 3.2. 2022.
3. Robert Koch-Institut. COVID-19-Fälle nach Altersgruppe und Meldewoche; Stand: 12.05.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 13.05.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Altersverteilung.xlsx?__blob=publicationFile.
4. Rommel A, Treskova-Schwarzbach M, Scholz S et al. Bevölkerung mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Verläufe in Deutschland. Auswertungen der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. 2021.
5. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 27/2021 [online]. 2021 [Zugriff: 13.05.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/27_21.pdf?__blob=publicationFile.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand (Anzahl) nach Altersgruppen zum 31.12.2020 [online]. 2022 [Zugriff: 13.05.2022]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1652426675657&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=starten#abreadcrumb>.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2021 [Zugriff: 13.05.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
8. Robert Koch-Institut. Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) - 11.08.2022 – Aktualisierter Stand für Deutschland [online]. 2022 [Zugriff: 15.08.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenberichte_Tab.html.
9. Pfizer Pharma. Nirmatrelvir / Ritonavir; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/844/#dossier>].

10. Robert Koch-Institut. COVID-19-Fälle nach Meldewoche und Geschlecht sowie Anteile mit für COVID-19 relevanten Symptomen, Anteile Hospitalisierter/Verstorbener und Altersmittelwert/-median (Tabelle wird jeden Donnerstag aktualisiert) [online]. 2022 [Zugriff: 23.08.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Klinische_Aspekte.xlsx?__blob=publicationFile.
11. Hüttemann D. Interaktionspotenzial erschwert Paxlovid-Verordnung: Dänische Analyse [online]. 2022 [Zugriff: 13.07.2022]. URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/interaktionspotenzial-erschwert-paxlovid-verordnung-134286/>.
12. Gilead Sciences. Remdesivir (Veklury); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/784/#dossier>.
13. GlaxoSmithKline. Sotrovimab (Xevudy); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/835/#dossier>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Remdesivir (COVID-19, ohne zusätzliche Sauerstoffzufuhr, erhöhtes Risiko für schweren Verlauf) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-04_remdesivir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Casirivimab/Imdevimab (Behandlung von COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 18.07.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-48_casirivimab-imdevimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sotrovimab (COVID-19) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-56_sotrovimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
17. Robert Koch-Institut. COVID-19-Impfungen_in_Deutschland/Aktuell_Deutschland_Impfquoten_COVID-19 [online]. 2022 [Zugriff: 29.07.2022]. URL: https://github.com/robert-koch-institut/COVID-19-Impfungen_in_Deutschland/blob/ecf01657d0a1e697ab119f55837d0bd324068ec6/Aktuell_Deutschland_Impfquoten_COVID-19.csv.
18. Robert Koch-Institut. Übersicht zentral beschaffte COVID-19 Arzneimittel ohne Impfstoffe [online]. 2022 [Zugriff: 13.09.2022]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Therapie/Uebersicht-COVID-19-Arzneimittel.pdf?__blob=publicationFile.

19. Bundesministerium der Justiz. Verordnung zur Änderung der Monoklonale-Antikörper-Verordnung und der Coronavirus-Schutzmasken-Verordnung (Stand 09.03.2022) [online]. 2022 [Zugriff: 06.04.2022]. URL:
<https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/Fc8kqma2ucWBaWaH5RS/content/Fc8kqma2ucWBaWaH5RS/BAanz%20AT%2010.03.2022%20V2.pdf?inline>.