NUB Antrag 2022/ 2023

Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?

1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode
Molnupiravir

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode
Lagevrio®

1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?
[nein ankreuzen]

1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2021 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?
Ja/nein

1.5 Beschreibung der neuen Methode
Wirkweise: Molnupiravir liegt als Prodrug vor und wird zum Ribonukleosid-Analogon N-Hydroxy-Cytidin (NHC) metabolisiert. NHC verteilt sich in den Zellen und wird dort zum pharmakologisch wirksamen Ribonukleosid-Triphosphat (NHC-TP) phosphoryliert. Der Einbau von NHC-TP in die virale RNA durch die virale RNA-Polymerase führt zu einer Ansammlung von Fehlern im viralen Genom und dadurch zu einer Replikationshemmung. Dieser Mechanismus wird als virale Fehlerkatastrophe (viral error catastrophe) bezeichnet. **Evidenzlage:** Die klinischen Daten basieren unter anderem auf der Interim-Analyse der Daten von 775 randomisierten Studienteilnehmern der Phase-III-MOVe-OUT-Studie. MOVe-OUT war eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie bei nicht-hospitalisierten erwachsenen Patienten mit laborbestätigter COVID-19-Infektion. Geeignete Patienten waren nicht gegen SARS-CoV-2 geimpft und hatten einen Symptombeginn innerhalb von 5 Tagen vor Studieneinschluss. Bei Studieneinschluss erhielten die Patienten keinen zusätzlichen Sauerstoff und hatten mindestens einen der im Protokoll gelisteten Risikofaktoren, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (Alter von 60 Jahren oder älter, Diabetes, Adipositas [BMI > 30], chronische Nierenerkrankung, schwere Herzerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder aktive Krebserkrankung). Die Studienteilnehmer wurden 1:1 randomisiert und erhielten für 5 Tage alle 12 Stunden oral 800 mg Molnupiravir oder Placebo. Neunundvierzig Prozent der Studienteilnehmer erhielten Molnupiravir oder Placebo innerhalb von 3 Tagen nach Auftreten der COVID-19-Symptome. Die häufigsten Risikofaktoren waren Übergewicht (77 %), 60 Jahre oder älter (14 %) und Diabetes (14 %). Insgesamt waren Demographie und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsarmen gut ausgeglichen. Primärer Endpunkt der Phase-III-MOVe-OUT-Studie war der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die aus jeglichem Grund bis Tag 29 hospitalisiert wurden oder verstarben. Nach Einschluss von 50% der Patienten (n=775) wurde eine Interimsanalyse durchgeführt. Die Studie wurde weitergeführt, so dass zusätzlich eine Auswertung aller randomisierter Patienten (Full data analysis n=1433) vorliegt.

NUB Antrag 2022/ 2023

Unter Molnupiravir kam es in der Interimsanalyse bei 7,3% der Studienteilnehmer zu einer Hospitalisierung, kein Patient verstarb. In der Auswertung aller randomisierter Patienten (Full data analysis) kam es unter Molnupiravir bei 6,8% der Studienteilnehmer zu einer Hospitalisierung und/oder Tod (1 Patient verstarb).

Unter Placebo kam es in der Interimsanalyse bei 14,1% der Studienteilnehmer zu einer Hospitalisierung und/oder Tod (8 Studienteilnehmer verstarben), während es in der Auswertung aller randomisierter Patenten bei 9,7% der Studienteilnehmer zu einer Hospitalisierung und/oder Tod (9 Studienteilnehmer verstarben) kam.

Insgesamt ergibt sich dadurch eine relative Risikoreduktion für den primären Endpunkt (Prozentsatz der Studienteilnehmer, die aus jeglichem Grund bis Tag 29 hospitalisiert wurden oder verstarben) um 48 % für die Interimsanalyse (p=0,0012) und eine relative Risikoreduktion um 30% für die Auswertung aller randomisierter Patienten (p=0,0218).

Eine Analyse von Sekundärdaten der MOVe-OUT-Studie belegt, dass Patienten, die mit Molnupiravir behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten, eine schnellere Normalisierung des CRP-Wertes (hochsensitives C-reaktives Protein) und der Sauerstoffsättigung mit Verbesserungen bereits an Tag 3 der Therapie zeigten.

Außerdem kam es bei Patienten unter Molnupiravir zu einem geringeren Bedarf für respiratorische Interventionen, wie z.B. nichtinvasive und invasive mechanische Beatmungen.
Dies galt auch für Patienten, die den primären Endpunkt erreicht hatten und hospitalisiert worden waren.

Hospitalisierte Patienten unter Molnupiravir wurden im Median 3 Tage früher aus dem Krankenhaus entlassen als hospitalisierte Patienten unter Placebo.

Dosis: Die empfohlene Dosis von Lagevrio beträgt 800 mg (vier 200mg-Kapseln) oral alle 12 Stunden über 5 Tage.
Lagevrio sollte so bald wie möglich nach Diagnostizierung von COVID-19 und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn angewendet werden.

Proprietär-Proprietary

NUB Antrag 2022/ 2023

NUB Antrag 2022/ 2023

1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?
[ankreuzen: Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar]

1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren

2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?
Molnupiravir ist angezeigt zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. In die Phase-III-MOVe-OUT Studie eingeschlossene Patienten waren nicht gegen SARS-CoV-2 geimpft und hatten einen Symptombeginn innerhalb von 5 Tagen vor Studieneinschluss. Bei Studieneinschluss erhielten die Patienten keinen zusätzlichen Sauerstoff und hatten mindestens einen der im Protokoll gelisteten Risikofaktoren, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (Alter von 60 Jahren oder älter, Diabetes, Adipositas [BMI > 30], chronische Nierenerkrankung, schwere Herzerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder aktive Krebserkrankung). Die aktuellen Leitlinien folgender Fachgesellschaften (DGIIN, DGI, DGP, DIVI und COVRIIN) definieren in ihrer interaktiven Orientierungshilfe (https://www.dgiin.de/covriin/index.html#/sub/asymptomatic) für Patienten in der viralen Frühphase, die keine akute Sauerstoffgabe benötigen, folgende Risikofaktoren für einen schweren COVID-19 Verlauf: Relevante Immundefizienz (medikamentös bedingt oder z.B. bei hämatologischen oder aktiven, insbesondere metastasierten Tumorerkrankungen sowie angeboren); Zustand nach allogener Stammzell- oder solider Organ-Transplantation; terminale Niereninsuffizienz mit Notwendigkeit einer Hämodialyse; Alter über 60 Jahre; Adipositas (BMI>35 kg/m2); HIV-Infektion mit relevanter Immundefizienz (< 200 /µl CD4-Helferzellen und/oder nachweisbare HIV RNA);Trisomie 21; relevante Vorerkrankungen, insbesondere Herzkreislauferkrankungen, Lungenerkrankungen, Diabetes Typ 1 und 2, Nierenerkrankungen, Lebererkrankungen, Neurologisch-psychiatrische Erkrankungen (z.B. Demenz). Diesen Risikopatienten, wenn sie ungeimpft oder unvollständig geimpft sind oder ein relevantes Risiko für unzureichendes Impfansprechen haben, wird eine Therapie mit Molnupiravir so schnell wie möglich nach Diagnose der Infektion und ≤5 Tag nach Symptombeginn empfohlen.

2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

NUB Antrag 2022/ 2023

Molnupiravir stellt eine innovative Methode zur oralen Therapie von Erwachsenen mit COVID-19 dar, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19 Verlauf zu entwickeln. In diesem Indikationsgebiet stehen neben Molnupiravir als direkt antiviral wirksame Substanzen Nirmatrelvir/Ritonavir, sowie Remdesivir zur Verfügung. Während Nirmatrelvir/Ritonavir ebenfalls oral (als Tabletten) verfügbar ist, sind wegen der Ritonavir-Komponente Kontraindikationen und Medikamenteninteraktionen zu beachten und zu prüfen. Remdesivir steht ausschließlich als Infusion zur Verfügung und kann daher nur angewandt werden, wenn eine i.v. Therapie über 3 Tage möglich ist.

Prinzipiell stehen im Indikationsgebiet auch monoklonale Antikörper zur Behandlung zur Verfügung. Gegen die im Herbst 2022 dominierenden Omikron-Varianten besitzen diese jedoch *in vitro* eine deutlich eingeschränkte Wirksamkeit.

2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) hat im Rahmen eines Verfahren gemäß Art. 5 (3) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 Empfehlungen herausgegeben, um die nationalen Behörden bei einer Entscheidung über eine mögliche frühzeitige Anwendung des Arzneimittels ohne Zulassung, z. B. in Notfallsituationen, zu unterstützen. Auf der Grundlage einer Bewertung des BfArM nach §§ 2, 3 MedBVSV wurde Lagevrio® vom Bundesministerium für Gesundheit beschafft und wird seit dem 3. Januar 2022 ohne Zulassung in Verkehr gebracht.
Insofern handelt es sich um eine neue Behandlungsmethode.

NUB Antrag 2022/ 2023

2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?
Eine Sekundäranalyse der Phase-III-MOVe-OUT Studie konnte zeigen, dass hospitalisierte Patienten unter Molnupiravir im Median 3 Tage früher aus dem Krankenhaus entlassen wurden als hospitalisierte Patienten unter Placebo. In dieser Sekundäranalyse bestand die Modified-intention to treat (MITT) Population für Molnupiravir aus 709 Patienten und für Placebo aus 699 Patienten. Von den Molnupiravir Patienten wurden 48 hospitalisiert, von den Placebo Patienten 67.

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?
03.01.2022

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?
Am 4. November 2021 hat die britische Arzneimittelbehörde MHRA Molnupiravir zur Behandlung von leichtem bis moderaten COVID-19 bei Erwachsenen mit positiver SARS-CoV-2 Diagnose und die mindestens einen Risikofaktor für die Entwicklung einer schweren Erkrankung haben, bedingt zugelassen. In den USA erteilte die FDA am 22. Dezember 2021 Lagevrio eine Notfallzulassung zur Behandlung von mildem bis moderatem COVID-19 bei Erwachsenen mit positiver SARS-CoV-2-Diagnostik, die ein hohes Risiko für das Fortschreiten zu schwerem COVID-19, einschließlich Krankenhausaufenthalt oder Tod, haben und für die alternative COVID-19-Behandlungsoptionen, die von der FDA zugelassen wurden, nicht zugänglich oder klinisch angemessen sind. Auch in Japan wurde Molnupiravir im Dezember 2021 für den Notfallgebrauch zugelassen. In der EU hat Molnupiravir bisher (Stand April 2022) keine Zulassung. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) hat im Rahmen eines Verfahren gemäß Art. 5 (3) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 Empfehlungen herausgegeben, um die nationalen Behörden bei einer Entscheidung über eine mögliche frühzeitige Anwendung des Arzneimittels ohne Zulassung, z. B. in Notfallsituationen, zu unterstützen. Auf der Grundlage einer Bewertung des BfArM nach §§ 2, 3 MedBVSV wurde Lagevrio® vom Bundesministerium für Gesundheit beschafft und wird seit dem 3. Januar 2022 ohne Zulassung in Verkehr gebracht. Die EMA hat im November 2021 das Zulassungsverfahren begonnen.

3.3 Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?
[bitte ergänzen]

3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?
Für das Jahr 2022 wurde laut Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG des InEK ein NUB-Antrag für Molnupiravir von 4 Kliniken gestellt. Zum Zeitpunkt der Antragstellung war Molnupiravir in Deutschland noch nicht verfügbar; es ist daher zu erwarten, dass die Anzahl der Kliniken, die die Methode einsetzen werden, deutlich höher liegen wird. Laut Website des BfArM können Krankenhausapotheken und krankenhausversorgende Apotheken bis zu fünf Therapieeinheiten Molnupiravir vorrätig halten. Es ist zu erwarten, dass eine relevante Anzahl von Klinikapotheken davon Gebrauch gemacht hat, auch wenn das Produkt vorwiegend im ambulanten Sektor

eingesetzt wird. Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit oder des RKI dazu sind nicht bekannt.

3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2021 oder in 2022 mit dieser Methode behandelt?
In 2021
[bitte ergänzen]
In 2022
[bitte ergänzen]

3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2023 mit dieser Methode zu behandeln?
[bitte ergänzen]

4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?
Molnupiravir wird derzeit zentral über das Bundesministerium für Gesundheit beschafft. Die Beschaffungspreise sind nicht veröffentlicht; in der Presse wurden für diese zentrale Beschaffung Kosten von etwas über 600 EUR pro Behandlung (5 Tage zu je 8 Tabletten = 40 Tabletten) genannt. Derzeit werden diese Kosten den Krankenhäusern nicht in Rechnung gestellt, es ist jedoch zu erwarten, dass das Produkt nach Zulassung auf dem regulären Weg beschafft und bezahlt werden muss. Der Preis einer Packung (40 Tabletten zu 200 mg) war zum Zeitpunkt der Antragstellung noch nicht bekannt. Es ist davon auszugehen, dass dieser in der Größenordnung anderer Arzneimittel zur Behandlung von COVID-19 liegen wird. Der Preis wird dem InEK nach Erteilung der Zulassung durch den Hersteller bekannt gegeben. Offizielle Preise sind nur für zwei COVID-Medikamente bekannt: Die Kombination zweier monoklonarer Antikörper (Casirivimab/Imdevimab, Handelsname Ronapreve) ist in der Lauer-Taxe zu einem Einkaufspreis für Klinikapotheken von 1.990,00 gelistet (entsprechend 2.368,10 EUR incl. MWSt) gelistet. Für Remdesivir (Handelsname Veklury) gibt der G-BA in der Nutzenbewertung einen Einkaufpreis für Klinikapotheken in Höhe von 2.189,60 EUR incl. MWSt für eine Behandlung an.

NUB Antrag 2022/ 2023

4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?
E79C E65A T63B E40C E79A E36Z E75B A13H E69B D63B

4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?
Die Zulassung von Molnupiravir wird erwartet zur Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Dies entspricht auch den aktuellen Leitlinienempfehlungen. Damit handelt es sich vorwiegend um Patienten, die nicht wegen der Schwere ihrer COVID-19-Erkrankung krankenhauspflichtig sind. Wahrscheinlicher ist, dass die Mehrzahl der Patienten, die Molnupiravir im Krankenhaus erhalten, wegen anderer Erkrankungen stationär in Behandlung sind und während dieser Zeit eine COVID-19-Erkrankung diagnostiziert wird, oder dass bei diesen Patienten zusätzlich zu ihrer COVID-19-Erkrankung eine weitere Erkrankung auftritt, die einer stationären Behandlung bedarf. Entsprechend wird COVID-19 bei einem großen Anteil der Patienten, die im Krankenhaus Molnupiravir erhalten, nur Nebendiagnose sein, so dass praktisch alle DRGs betroffen sein können. Demnach können Patienten mit COVID-19-Erkrankung generell in unzähligen DRGs eingruppiert werden. Eine Analyse mittels InEK-Datenbrowser 2021 zeigte, dass Patienten mit den Nebendiagnosen U07.1 COVID-19, Virus nachgewiesen bzw. U10.9 Multisystemisches Entzündungssyndrom in Verbindung mit COVID-19, nicht näher bezeichnet in den oben aufgeführten DRGs zu finden sind. In diesen DRGs sind die mit der Molnupiravir-Therapie verbundenen Kosten nicht ausreichend abgedeckt. So sind in der häufigsten DRG E79C lediglich 75,22 € Arzneimittelkosten enthalten. Insofern ist die Methode derzeit nicht sachgerecht abgebildet. Zur ausreichenden Gegenfinanzierung ist daher die Vergabe von NUB-Status 1 erforderlich.