

# NUB Antrag 2022/2023

## 1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode (Kurzbezeichnung)

*Nirmatrelvir/Ritonavir*

## 1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

*Paxlovid™ 150 mg + 100 mg Filmtabletten*

## 1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?

*Nein*

## 1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2022 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?

*Nein*

## 1.5 Beschreibung der neuen Methode

### Wirkweise:

*Nirmatrelvir (PF-07321332) ist ein peptidomimetischer Inhibitor der SARS-CoV-2-Hauptprotease (main protease, Mpro), die auch als 3C-ähnliche Protease (3CLpro) oder nsp5-Protease bezeichnet wird. Die Inhibition der SARS-CoV-2-Mpro macht das Protein unfähig, Polyproteinvorläufer zu verarbeiten, und verhindert so die Virusreplikation. Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von PF-07321332 und sorgt so für eine höhere Plasmakonzentration von PF-07321332 [1].*

### Anwendungsgebiet:

*Paxlovid™ wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln [1].*

### Evidenzlage:

*In der EPIC-HR-Studie, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase2/3-Studie an nicht-hospitalisierten, symptomatischen, erwachsenen Teilnehmern mit laborbestätigter Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion, reduzierte Nirmatrelvir/Ritonavir bei einem Therapiebeginn innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn die Hospitalisierungs-/Sterberate gegenüber Placebo von 6,5 % auf 0,7 %, was einer relativen Risikoreduktion um 89 % entspricht. Bei Therapiebeginn innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn war die Wirksamkeit mit 6,3 % gegenüber 0,8 % vergleichbar. Auch die Viruslast konnte in der Studie in der Verum- gegenüber der Placebo-Gruppe bei Therapiebeginn innerhalb von drei Tagen nach Symptombeginn in etwa um den Faktor 10 signifikant reduziert werden. Nebenwirkungen traten in der Verum- und in der Placebo-Gruppe ungefähr gleich häufig auf [2].*

### Dosierung (gemäß Angaben aus der Paxlovid™ Fachinformation (Stand: Juli 2022):

*Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg PF-07321332 (zwei 150 mg Tabletten) und 100 mg Ritonavir (eine 100 mg Tablette) zur gleichzeitigen Einnahme alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen. Paxlovid™ sollte so schnell wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 5 Tagen nach*

# NUB Antrag 2022/2023

Symptombeginn angewendet werden. Es wird empfohlen, die 5-tägige Behandlung abzuschließen, auch wenn der Patient nach Beginn der Behandlung mit Paxlovid™ aufgrund einer schweren oder kritischen COVID-19 hospitalisiert werden muss [1]. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR  $\geq$  30 bis  $<$  60 ml/min) sollte die Paxlovid-Dosis auf 150 mg/100 mg PF-07321332/ Ritonavir alle 12 Stunden über 5 Tage reduziert werden, um eine Überexposition zu vermeiden (diese Dosisanpassung wurde nicht klinisch geprüft). Paxlovid™ sollte nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR  $<$  30 ml/min, einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz [End Stage Renal Disease, ESRD] unter Hämodialyse) oder mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden [1].

## 1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

[Ankreuzen: Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar].

## 1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren

k.A.

## 2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Paxlovid™ ist indiziert 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.

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

Insgesamt besteht ein großer ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln zur kausalen Therapie von COVID-19. Paxlovid™ ist das erste zugelassene antivirale, orale Arzneimittel zur Behandlung von COVID-19 und stellt damit eine bedeutende Erweiterung der Therapieoptionen bei Erwachsenen dar, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Die bisher vorliegenden Daten zeigen eine gute Verträglichkeit [3].

Paxlovid™ zielt auf die frühzeitige, effektive Behandlung von COVID-19 und damit auf eine Verhinderung der Progression der Infektion bis hin zu einer Erkrankung mit schwerem Verlauf und/oder zum Tod ab, was insbesondere für die Patienten im Anwendungsgebiet von besonderer Bedeutung ist.

Die im Rahmen der Zulassung vorgelegten Daten zur Wirksamkeit zeigen eine deutliche Überlegenheit gegenüber der Wirksamkeit von anderen Therapieoptionen für die frühe Erkrankungsphase [ebd.]. Paxlovid™ gilt (neben Remdesivir) gemäß Bewertung der Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut als antivirale Therapieoption erster Wahl in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion [4].

Auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat eine starke Empfehlung für die Anwendung von Paxlovid™ bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ausgesprochen. Paxlovid™ wird aufgrund des größer angenommenen Wirksamkeitspotenzial hinsichtlich der Vermeidung von Hospitalisierungen gegenüber den bestehenden Therapiealternativen, die als geringer eingeschätzten Sicherheitsbedenken als bei Molnupiravir sowie der durch die Tablettenform erleichterten Anwendung gegenüber den intravenös zu verabreichenden Remdesivir und den monoklonalen Antikörper als überlegene Therapieoption eingestuft [5].

Weiterhin ist vorteilhaft zu sehen, dass die antivirale Aktivität von Paxlovid™ gegenüber den bisher in Erscheinung getretenen Virusvarianten erhalten geblieben ist, was mit der geringeren Anfälligkeit der Zielstruktur Protease 3CLpro für Mutationen zusammenhängt [6-9].

# NUB Antrag 2022/2023

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

*Paxlovid™ wurde erst am 28. Januar 2022 unter „Besonderen Bedingungen“ (bedingte Zulassung) in der Europäischen Union (EU) zugelassen und kann erst seit dem 25. Februar 2022 ärztlich in Deutschland verordnet werden.*

## **2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?**

*Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen keine Aussagen gemacht werden.*

## **3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?**

*Paxlovid™ kann seit dem 25. Februar 2022 ärztlich verordnet werden. Es gehört zu den im Rahmen der COVID-19-Pandemie zentral beschafften Arzneimitteln durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG).*

## **3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?**

*Paxlovid™ wurde am 28. Januar 2022 unter „Besonderen Bedingungen“ (bedingte Zulassung) in der Europäischen Union (EU) zur Behandlung von Patienten mit COVID-19 ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf und erhöhtem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf zugelassen. Es ist das erste antivirale Arzneimittel zur oralen Anwendung, das in der EU zur Behandlung von COVID-19 zugelassen ist.*

## **3.3 Wann wurde die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?**

*Vom Krankenhaus individuell einzugeben.*

## **3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?**

*In Hinblick auf die Anzahl der NUB-anfragenden Krankenhäuser im Jahr 2022 für Remdesivir, ebenfalls ein antiviraler Wirkstoff gegen COVID-19, wird von etwa 675 Kliniken ausgegangen, die Paxlovid™ derzeit einsetzen.*

## **3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2021 oder in 2022 mit dieser Methode behandelt?**

*In 2021:*

*nicht zutreffend.*

*In 2022:*

*Vom Krankenhaus individuell einzugeben.*

## **3.6 Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2023 mit dieser Methode zu behandeln?**

*Vom Krankenhaus individuell einzugeben.*

# NUB Antrag 2022/2023

**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)?**

Sachkosten:

*Derzeit stehen die zentral vom BMG beschafften Arzneimittel im Rahmen der COVID-19-Pandemie vorerst nicht auf dem üblichen Vertriebsweg zur Verfügung, sodass eine Versorgung bis auf weiteres nur aus den vom BMG zuvor beschafften Beständen der Arzneimittel möglich ist. Der derzeit in der Lauer-Taxe angegebene geringe Preis von 59,50 € bzw. 41,65 € entspricht damit lediglich der Vergütung des Großhandels und der Apotheke bzw. des Arztes pro abgegebener bzw. verordneter Packung und nicht dem Preis des Produkts an sich. Im Hinblick auf die 25. November 2022 außer Kraft tretende Allgemeinverfügung, in der der Bezug und die Abgabe der betroffenen Arzneimittel geregelt ist, ist jedoch bereits zum jetzigen Zeitpunkt die Finanzierung des Arzneimittels für das Folgejahr zu sichern.*

*Die Kosten für eine Packung (sprich eine Behandlung) liegen bei 1.149,16 € Apothekenverkaufspreis (AVP). Dies entspricht dem Preis zur Markteinführung des Medikaments durch Pfizer in Deutschland, aufgeführt im Dossier zur frühen Nutzenbewertung.*

Personalkosten:

*Da Paxlovid™ als Tablette appliziert wird, sind Personalkosten zu vernachlässigen. Grundsätzlich ist der Zeitaufwand bei Tabletteneinnahme im Vergleich zu parenteralen Applikationsformen (s. z. B. Remdesivir) geringer und es ist keine Nachbeobachtungszeit nötig, was dahingehend in geringeren Personal- und Ausstattungskosten resultiert. Jedoch erfordert der Einsatz von Paxlovid™ aufgrund des hohen Wechselwirkungspotenzials eine aufwändige Prüfung der bestehenden Medikation vor Beginn der Therapie [10], der mit ca. bis zu 30 Minuten, je nach Risikoprofil des Einzelfalls, beziffert werden kann.*

**4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?**

*Gemäß InEK DatenBrowser waren im Zeitraum Januar bis Mai 2022 von der Nebendiagnose COVID-19 (U07.1) am häufigsten die G-DRGs E79C, D63B, T63C, E75C, E79B betroffen.*

*Grundsätzlich kann es hierbei aber auch krankenhausespezifische Abweichungen geben.*

**4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?**

*Paxlovid™ kann erst seit dem 25. Februar 2022 ärztlich verordnet werden.*

*Für das Datenjahr 2021 können somit aus den Kalkulationshäusern keine Kostendaten für den Einsatz vorliegen und eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2023 ist zurzeit nicht möglich.*

*Die zusätzlichen Kosten von ca. 1.150 € pro Behandlung können aber mit den o. g. Fallpauschalen allein nicht ausreichend abgebildet werden, womit es zu einer Unterfinanzierung in diesen kommt. Für die G-DRG E79C werden beispielsweise Arzneimittelkosten von 75,33 € bzw. 843 € Standardabweichung angesetzt, welche somit von den Kosten allein für Paxlovid™ deutlich überschritten werden. Für die G-DRG D63B werden Arzneimittelkosten von 30,58 € bzw. 440 € Standardabweichung angesetzt. Damit liegen die Kosten für Paxlovid™ in dieser G-DRG sogar außerhalb der doppelten Standardabweichung.*

*Zudem stehen die zentral vom BMG beschafften Arzneimittel im Rahmen der COVID-19-Pandemie vorerst nicht auf dem üblichen Vertriebsweg zur Verfügung, sodass eine Versorgung bis auf weiteres nur aus den vom BMG zuvor beschafften Beständen der Arzneimittel möglich ist. Im Hinblick auf die 25. November 2022 außer Kraft*

# NUB Antrag 2022/2023

*tretende Allgemeinverfügung, in der der Bezug und die Abgabe der betroffenen Arzneimittel geregelt ist, ist jedoch bereits zum jetzigen Zeitpunkt die Finanzierung des Arzneimittels für das Folgejahr zu sichern.*

*Für die in der gleichen Indikation ebenfalls anwendbaren antiviralen Wirkstoffe „Remdesivir“ und „Molnupiravir“ wurde bereits für das Jahr 2022 NUB-Status 1 bzw. 11 vergeben. Im Sinne einer Gleichbehandlung der verfügbaren Therapien ist auch für Paxlovid™ ein NUB-Status 1 zu erteilen.*

Basisinformation PAXLOVID™ 150mg + 100mg Filmtabletten: <https://bit.ly/3LC2Zed>

## Quellen:

[1]: Fachinformation zu Paxlovid™ 150 mg + 100 mg Filmtabletten (Stand 13.07.2022). Abruf unter: Paxlovid™ 150 mg + 100 mg Filmtabletten (pfizer.de)

[2]: Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:1397–408

[3]: Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“ in Kooperation mit den wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften. Stellungnahme zu Nirmatrelvir / Ritonavir (Behandlung von nicht-hospitalisierten Patient\*innen mit COVID-19 und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf). Abruf unter: Nirmatrelvir\_Stellungnahme\_20211221.pdf (awmf.org)

[4]: Fachgruppe COVRIIN beim Robert-Koch-Institut. Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 (bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit milder COVID-19). Abruf unter: Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion (rki.de)

[5]: World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 14 July 2022. Abruf unter: Therapeutics and COVID-19: living guideline (who.int)

[6]: Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *N Engl J Med*. 2022.

[7]: Rosales R, McGovern BL, Rodriguez ML, Rai DK, Cardin RD, Anderson AS, et al. Nirmatrelvir, Molnupiravir, and Remdesivir maintain potent in vitro activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *bioRxiv*. 2022.

[8]: Greasley SE, Noell S, Plotnikova O, Ferre RA, Liu W, Bolanos B, et al. Structural basis for Nirmatrelvir in vitro efficacy against the Omicron variant of SARS-CoV-2. *bioRxiv preprint*. 2022.

[9]: Rai DK, Yurgelonis I, McMonagle P, Rothan HA, Hao L, Gribenko A, et al. Nirmatrelvir, an orally active Mpro inhibitor, is a potent inhibitor of SARS-CoV-2 Variants of Concern. *bioRxiv*. 2022:2022.01.17.476644.

[10]: Kluge et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. Abruf unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-001LGI\\_S3\\_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19\\_2022-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-03.pdf)