



(21529) PAXLOVID, Pfizer AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Dezember 2023

1 Zulassung Swissmedic

(21529) PAXLOVID wurde von Swissmedic per 15. Juni 2022 mit folgender Indikation befristet bis zum 15. Juni 2024 zugelassen:

„Paxlovid wird angewendet für die Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine Sauerstofftherapie oder Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.

Paxlovid ist nicht als Ersatz für eine Impfung gegen COVID-19 vorgesehen.

Paxlovid sollte gemäss den offiziellen Empfehlungen und unter Berücksichtigung der lokalen epidemiologischen Daten zu zirkulierenden SARS-CoV-2-Varianten angewendet werden. ”

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Abkürzungen / Begriffe

AB	Antibody	mITT	modifizierte Intent-to-Treat Population
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	mPro	SARS-CoV-2-Main Protease
BMI	Bodymassindex	NMV-r	Nirmatrelvir/Ritonavir
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	RWE	Real World Evidence
CYP	Cytochrom P 450	SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus typ 2
DAA	Direct acting antivirals	SSI	Swiss Society of Infectious Diseases
EUA	Emergency Use Authorization	ULN	Upper limit of normal
mAB / mkAK	Monoklonaler Antikörper	VOC	Variant of concern

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Epidemiologie

COVID-19 weist 3 überlappende Erkrankungsphasen auf, die mit unterschiedlichen klinischen Befunden, dem Ansprechen auf die Therapie und dem klinischen Ergebnis korrelieren. Das frühe Infektionsstadium zeichnet sich durch eine hohe Virusreplikation und meist milden Symptomen aus. Im 2. Stadium ist eine Lungenbeteiligung mit oder ohne Hypoxie und einer Pneumonie ersichtlich. In diesen beiden Stadien haben antivirale Therapien einen potentiellen Nutzen.

Das 3. Stadium, welches sich bei einer Minderheit der Patienten entwickelt, ist durch eine stark dysregulierte Immunantwort mit einem ARDS-ähnlichen Syndrom und Multiorganerkrankungen gekennzeichnet.

In den meisten Fällen (~80 %) äußert sich COVID-19 als eine leichte bis mittelschwere, selbstbegrenzte akute Atemwegserkrankung mit Fieber, Husten und Kurzatmigkeit. Etwa 15 % der Erwachsenen mit COVID-19 entwickelten unter der Delta-Variante eine schwere Lungenentzündung, die eine Behandlung mit zusätzlichem Sauerstoff erfordert, und bei weiteren 5 % der Erwachsenen mit

COVID-19 kam es zu einer kritischen Erkrankung mit hypoxämischem Atemversagen, akutem Atemnotsyndrom und Multiorganversagen, die möglicherweise eine Sauerstoffunterstützung durch ein Beatmungsgerät über mehrere Wochen erfordert.

In der Schweiz war Ende Oktober 2023 die Omikron-Untervariante XBB zu 100% vorherrschend in den Virusgenom-sequenzierungen von hospitalisierten Fällen. Im Zeitraum Januar 2020 bis Oktober 2023 wurden über 4.4 Millionen laborbestätigte Fälle von COVID-19 und über 14'000 Todesfälle registriert. Von diesen bestätigten Fällen mussten etwa 68'000 hospitalisiert werden (~1.5%). Von Dez 2021 bis Oktober 2023 (Omikron-Ära) wurden ca. 3.4 Mio. laborbestätigte Fälle gemeldet, wovon ca. 30'000 hospitalisiert wurden (0.9%). Im Oktober 2023 wurden von ~6'400 laborbestätigten Fällen von COVID-19 knapp. 650 (10%) Hospitalisationen gemeldet¹

Im Jahr 2023 waren gem. BAG Dashboard im Schnitt ca. die Hälfte der mit COVID-19 verbundenen laborbestätigten Hospitalisationen aufgrund einer Covid-19-Infektion. Die andere Hälfte wurde aus anderen oder unbekanntem Gründen hospitalisiert und vor Ort positiv getestet.

Wirkmechanismus (gem. Fachinformation)

„Nirmatrelvir ist ein peptidomimetischer Inhibitor der SARS-CoV-2-Hauptprotease (Mpro), die auch als 3C-ähnliche Protease (3CLpro) oder nsp5-Protease bezeichnet wird. Durch die Hemmung der SARS-CoV-2 Mpro wird diese unfähig, Polyproteinvorläufer zu verarbeiten, wodurch die Virusreplikation verhindert wird.

Ritonavir inhibiert den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Nirmatrelvir und sorgt so für höhere Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir. “

Ritonavir wird bereits seit längerem in der HIV-Therapie eingesetzt (HIV-Proteasehemmer). Laut Fachinformation zu NORVIR sind die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Asthenie, Geschmacksstörungen, periorale und periphere Parästhesie.

Standard of Care

Die antivirale Therapie der COVID-19 Erkrankung besteht nach der Kriterienliste der Swiss Society of Infectious Diseases (SSI) vom 12. Oktober 2023 bei den aktuellen Virusvarianten primär aus direkt antiviral agierenden Wirkstoffen (DAA), wie Nirmatrelvir / Ritonavir (PAXLOVID, orale Formulierung) oder Remdesivir (VEKLURY, i. v.-Formulierung).

Obwohl in der Schweiz verschiedene SARS-CoV-2-Varianten gleichzeitig im Umlauf sind, handelt es sich dabei meist um Variationen der gegenwärtig vorkommenden XBB-Sublinien. Die klinische Evidenz für die Wirksamkeit monoklonaler Antikörper (mkAK) gegen die XBB-Stämme von Omikron (inkl. EG.5) ist spärlich, während häufig In-vitro-Neutralisierungsdaten vorliegen. Die Wirksamkeit von Sotrovimab (XEVDY) lässt sich anhand von In-vitro-Daten in der aktuellen epidemiologischen Situation vermuten, wurde aber im klinischen Umfeld nicht bestätigt. Eine routinemässige Anwendung von therapeutischen mkAK im klinischen Kontext ist daher gemäss der aktuell gültigen Kriterienliste vom Oktober 2023 der SSI derzeit nicht angezeigt. In seltenen und spezifischen Situationen, wenn Nirmatrelvir / Ritonavir oder Remdesivir nicht indiziert sind, kann Sotrovimab in einer Dosis von 1000 mg von den Spezialistinnen und Spezialisten in Betracht gezogen werden. ²

DAA wie Nirmatrelvir/ Ritonavir oder Remdesivir scheinen ihre Aktivität gegen die meisten neuen Stämme zu konservieren. Antiviralia-Therapien und -Prophylaxe wurden mit dem Auftreten von Resistenzen in Verbindung gebracht, insbesondere bei immungeschwächten Patientinnen und Patienten und mit dem in der Schweiz nicht zugelassenen Wirkstoff Molnupiravir.

Die Wirksamkeit antiviraler Mittel kann unterschiedlich sein, je nachdem, ob ein Patient früh oder spät im Verlauf einer COVID-19 Erkrankung (d. h. während der viralen Pathogenese oder nach immunpathologischen Manifestationen) behandelt wird.³ Da die Replikation von SARS-CoV-2 kurz vor oder

¹ BAG Dashboard Covid-19 Schweiz, Stand 24. Oktober 2023

² Empfehlung der SSI zum frühen Einsatz von Covid-19-Therapien und zu Prophylaxen, 12. Oktober 2023

³ Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant; 2020;39(5):405-407.

kurz nach dem Auftreten der Symptome am grössten ist, ist davon auszugehen, dass die Wirkung antiviraler Medikamente wie Remdesivir und Nirmatrelvir am grössten sein dürfte, wenn sie frühzeitig eingesetzt werden.

Studienlage

Es wurde eine randomisierte doppelblinde und placebokontrollierte Phase II/III Studie eingereicht, welche die Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir (NMV-r) bei Hoch-Risiko-Patienten untersuchte (EPIC-HR, Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk Patients).

Die EPIC-SR Studie (NCT05011513, Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients) wurde mit ungeimpften Erwachsenen mit Standardrisiko sowie geimpften Erwachsenen mit einem oder mehreren Risikofaktoren für das Fortschreiten einer schweren Erkrankung durch COVID-19 durchgeführt (Abschlussdatum Juli 2022, Aufnahme in die Studie wurde eingestellt). Die einzelnen Resultate dieser Studie wurden von Pfizer in einem Press Release teilweise veröffentlicht.⁴ Daneben wurden diverse RWE-Daten zum Einsatz von Nirmatrelvir plus Ritonavir erhoben.

Studie 1 – Hammond et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. The New England Journal of Medicine, 2022; 386:1397-1408 (EPIC-HR, C4671005; NCT04960202)

Design

Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase II/III Studie

Die Analyse wurde in den 3 folgenden Analysesets jeweils für die Zwischenanalyse (interim) und die vorläufige Schlussanalyse (full) durchgeführt:

- *im modifizierten Intent-to-Treat (mITT)-Analyseset: alle behandelten Probanden mit Symptombeginn ≤ 3 Tage, die zu Beginn der Studie keine therapeutische Behandlung mit monoklonalen COVID-19-Antikörpern (mAb) erhielten und bei denen dies auch nicht zu erwarten war,*
- *im mITT1-Analyseset: alle behandelten Probanden mit Symptombeginn ≤ 5 Tage, die zu Beginn der Studie keine therapeutische Behandlung mit mAb COVID-19 erhielten und bei denen dies auch nicht zu erwarten war, und*
- *im mITT2-Analyseset: alle behandelten Probanden mit Symptombeginn ≤ 5 Tage*

Einschlusskriterien:

- ≥ 18 Jahre
- *nicht hospitalisierte, symptomatische Patienten mit Beginn der Symptomatik vor ≤ 5 Tagen*
- *laborbestätigte Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion*
- mindestens 1 Risikofaktor für einen schweren Verlauf
 - Diabetes
 - Übergewicht (Body mass index (BMI)) >25
 - chronische Lungenerkrankung (einschliesslich Asthma)
 - chronische Nierenerkrankung
 - gegenwärtig Raucher
 - immunsuppressive Erkrankung oder Therapie
 - Herz-Kreislauferkrankung
 - Hypertonie
 - Sichelzellanämie
 - Entwicklungsneurologische Erkrankungen
 - aktive Krebserkrankung
 - medizinisch bedingte technologische Abhängigkeit
 - Alter ≥ 60 Jahre

Ausschlusskriterien

- Genesene Patienten (bekannte frühere Infektion)
- Geimpfte Patienten
- Schwangerschaft / Stillen
- Vorgeschichte einer aktiven Lebererkrankung

⁴ [Pfizer Reports Additional Data on PAXLOVID™ Supporting Upcoming New Drug Application Submission to U.S. FDA | Pfizer](#)

- moderate bis schwere Niereninsuffizienz
- HIV (viruslast > 400 Kopien/ml) oder vermutete/bestätigte aktive systemische Infektion

Charakterisierung der Population

Insgesamt wurden 2'246 Teilnehmer 1:1 randomisiert. Die Primäre SARS-CoV-2-Variante in beiden Behandlungsarmen war Delta (>98%), primär Subtyp Klade 21J. 1'370 Patienten (61%) wiesen zwei oder mehr Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf auf (80.5% BMI \geq 25, 39% Raucher, 32.9% Bluthochdruck). 13% der Patienten waren über 65 Jahre alt. Trotz Ausschluss der geimpften und genesenen Patienten waren ca. 50% der Teilnehmer Seropositiv. Immunsupprimierte Patienten waren mit <1% stark untervertreten.

Tabelle 1: Übersicht über die Patientenpopulation der EPIC-HR-Studie

Characteristic	Nirmatrelvir plus Ritonavir (N=1120)	Placebo (N=1126)	Total (N=2246)
Median age (range) at randomization — yr	45.00 (18.00–86.00)	46.50 (18.00–88.00)	46.00 (18.00–88.00)
Sex — no. of patients (%)			
Male	566 (50.5)	582 (51.7)	1148 (51.1)
Female	554 (49.5)	544 (48.3)	1098 (48.9)
Race or ethnic group — no. of patients (%)†			
White	800 (71.4)	807 (71.7)	1607 (71.5)
Black	60 (5.4)	50 (4.4)	110 (4.9)
Asian	154 (13.8)	161 (14.3)	315 (14.0)
American Indian or Alaska Native	96 (8.6)	95 (8.4)	191 (8.5)
Multiracial	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
Not reported	8 (0.7)	9 (0.8)	17 (0.8)
Other or unknown	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
Time since first symptom			
\leq 3 days — no. of patients (%)	754 (67.3)	735 (65.3)	1489 (66.3)
>3 days — no. of patients (%)	366 (32.7)	391 (34.7)	757 (33.7)
Mean \pm SD — days	2.93 \pm 1.12	2.99 \pm 1.09	2.96 \pm 1.10
Median (range) — days	3.00 (0.00–7.00)	3.00 (0.00–9.00)	3.00 (0.00–9.00)
Covid-19 monoclonal antibody treatment — no. of patients (%)			
Received or expected to receive	70 (6.2)	70 (6.2)	140 (6.2)
Not received or did not expect to receive	1050 (93.8)	1056 (93.8)	2106 (93.8)
Serology status — no. of patients (%)			
Negative	518 (46.2)	537 (47.7)	1055 (47.0)
Positive	581 (51.9)	568 (50.4)	1149 (51.2)
Median viral load (range) — log ₁₀ copies per milliliter	5.41 (0.00–9.16)	5.30 (0.00–9.15)	5.35 (0.00–9.16)
Viral load \geq 10 ⁶ copies per milliliter — no. of patients (%)	677 (60.4)	676 (60.0)	1353 (60.2)

* Shown are data for all patients who underwent randomization, regardless of whether the drug or placebo was administered.

† Race or ethnic group was reported by the patient.

Intervention

Die Studienteilnehmer erhielten 5 Tage lang alle 12 Stunden oral PAXLOVID (PF-07321332 300 mg/Ritonavir 100 mg) oder Placebo.

Primärer Endpunkt

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Teilnehmer mit COVID-19-bedingter Hospitalisierung (>24h Akutbehandlung) oder Todesfall jeglicher Ursache bis Tag 28 für das mITT-Analyseset. Es wurde eine signifikante absolute Risikoreduktion um 5.8% und relative Risikoreduktion um 88.9% beobachtet. Aus diesen Daten wurde vom BAG eine number needed to treat (NNT) von 16.0 für die Interimsanalyse und 17.5 für die Schlussanalyse berechnet.

Tabelle 2: COVID-19-bedingter Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28 (mITT Analyseset)

	interim (N=774)		full (N=1'379)	
	Paxlovid (n=389)	Placebo (n=385)	Paxlovid (n=697)	Placebo (n=682)
<i>Patienten mit Event [n (%)]</i>				
<i>Hospitalisierung</i>	3 (0.77)	27 (7.01)	5 (0.72)	44 (6.45)
<i>Tod</i>	0	7 (1.82)	0	9 (1.32)
<i>Differenz (\pmSE) zu Placebo^a [%]</i>		-6.32		-5.81 (\pm 1.01)
<i>95% KI</i>		-9.04, -3.59		-7.78, -3.84
<i>P wert</i>		<0.001		<0.001
<i>Relative Risikoreduktion [%]</i>		89.1		88.9

^a Geschätzter kumulativer Anteil der Teilnehmer, berechnet für jede Behandlungsgruppe anhand der Kaplan-Meier-Methode. Probanden, die bis Tag 28 nicht in ein Krankenhaus eingewiesen wurden oder verstarben wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zensiert

Wichtige Sekundäre Endpunkte

In der mITT1-Schlussanalyse von 2'085 Patienten wurden die Resultate der primären Analyse bestätigt. Das BAG errechnete hier eine NNT von 18.1.

Tabelle 3: COVID-19-bedingte Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 28 (mITT1 Analyseset)

	Paxlovid (n=1'039)	Placebo (n=1'046)
Patienten mit Event [n (%)]	8 (0.77)	66 (6.31)
Hospitalisierung	8 (0.77)	65 (6.21)
Tod	0	12 (1.15)
Differenz (\pm SE) zu Placebo ^a [%]	-5.62 (\pm 0.81)	
95% KI	-7.21, -4.03	
P wert	<0.001	
Relative Risikoreduktion [%]	87	

^a Geschätzter kumulativer Anteil der Teilnehmer, berechnet für jede Behandlungsgruppe anhand der Kaplan-Meier-Methode. Probanden, die bis Tag 28 nicht in ein Krankenhaus eingewiesen wurden oder verstarben wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zensiert

In der mITT2-Schlussanalyse wurden zusätzlich 139 Patienten (N=2'224) in die Analyse miteibezogen, welche mit mkAK behandelt wurden oder eine Behandlung mit mkAK wahrscheinlich war. Das BAG errechnete hier eine NNT von 18.9.

Tabelle 4: COVID-19-bedingte Hospitalisierung oder Todesfall jeglicher Ursache bis Tag 28 (full mITT2 Analyseset)

	Paxlovid (n=1'109)	Placebo (n=1'115)
Patienten mit Event [n (%)]	9 (0.812)	68 (6.099)
Hospitalisierung	9 (0.812)	67 (6.009)
Tod	0	12 (1.76)
Differenz (\pm SE) zu Placebo ^a [%]	-5.363 (\pm 0.776)	
95% KI	-6.884, -3.842	
P wert	<0.0001	

^a Geschätzter kumulativer Anteil der Teilnehmer, berechnet für jede Behandlungsgruppe anhand der Kaplan-Meier-Methode. Probanden, die zum Zeitpunkt des Studienabbruchs bis Tag 28 nicht in ein Krankenhaus eingewiesen wurden oder verstarben wurden zensiert.

Zudem wurde eine signifikant schnellere Abnahme der Viruslast unter PAXLOVID-Behandlung beobachtet (am Tag 5 in der mITT1-Gruppe $0.695 \pm 0.085 \log_{10}$ Kopien pro Milliliter tiefer als Placebo, 95% KI, -0.861 bis -0.530 ; $p < 0.001$).

Subgruppenanalysen

Die Wirksamkeitsergebnisse in der mITT1-Analyse waren in allen Untergruppen der Teilnehmer vergleichbar. Patienten mit einer positiven Serologie (definiert durch die positiven Ergebnisse eines serologischen Immunoassays, der spezifisch für Wirtsantikörper gegen entweder S- oder N-Virusproteine ist) wiesen inhärent niedrigere Hospitalisierungen oder Todesfälle bis Tag 28 auf (Tabelle 5 und Abbildung 1). Entsprechend kleiner fiel der trotzdem signifikante Effekt der Behandlung mit Paxlovid aus.

Tabelle 5: COVID-19-bedingte Hospitalisierung oder Todl jeglicher Ursache bis Tag 28 nach serologischem Baseline-Status (mITT1 Analyseset). Daten aus Swissmedic Fachinformation (Stand Mai 2023)

	Negative Serologie		Positive Serologie	
	Paxlovid (n=487)	Placebo (n=505)	Paxlovid (n=540)	Placebo (n=528)
Patienten mit Event [n (%)]	7 (1.4)	58 (11.5)	1 (0.2)	8 (1.5)
Differenz (\pm SE) zu Placebo ^a [%]	-10.25		-1.34	
95% KI	-13.28, -7.21		-2.45, -0.23	
P wert	<0.0001		<0.0180	

^a Geschätzter kumulativer Anteil der Teilnehmer, berechnet für jede Behandlungsgruppe anhand der Kaplan-Meier-Methode. Probanden, die bis Tag 28 nicht in ein Krankenhaus eingewiesen wurden oder verstarben wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zensiert

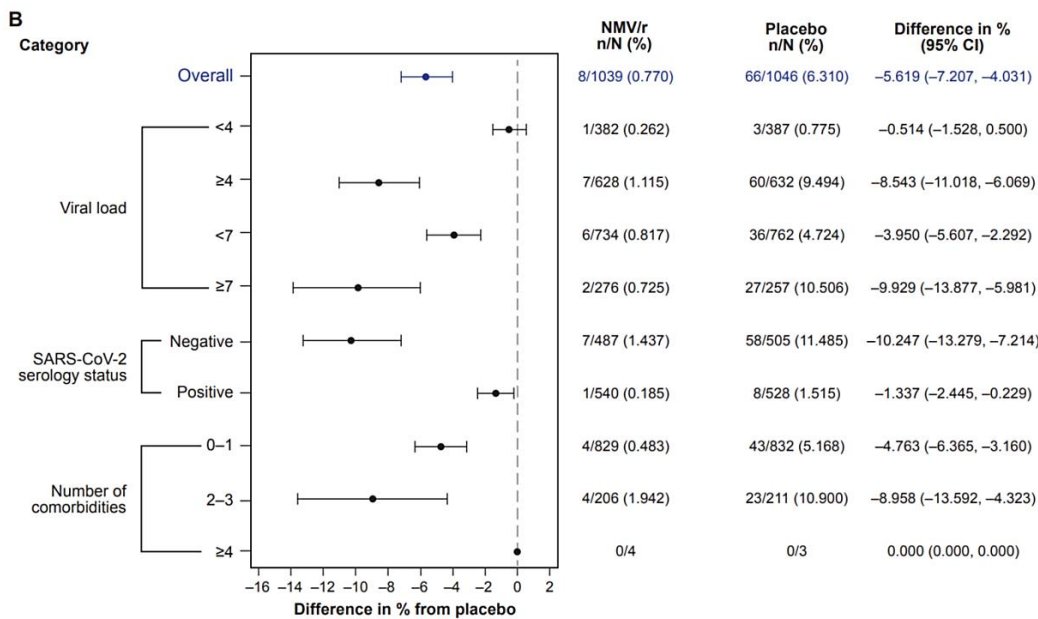


Abbildung 1: Subgruppenanalyse der mITT1 Population; Differenz der Anteile (95% KI) der Patienten in den verschiedenen Subgruppen, anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. (Viruslast angegeben als 10er Potenz).

Sicherheit / Verträglichkeit

Gemäss Fachinformation: „[...] Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die während der Behandlung mit Paxlovid [...] über 5 Tage und während 34 Tagen nach der letzten Dosis gemeldet wurden, waren Dysgeusie (5.6%), Durchfall (3.1%), Kopfschmerzen (1.4%) und Erbrechen (1.1%).

„[...] In der EPIC-HR Studie wurden mit Myalgie und Hypertension in Verbindung stehende unerwünschte Wirkungen numerisch öfter beobachtet.“

Tabelle 6: Nebenwirkungen nach Schweregrad Paxlovid vs. Placebo

	Paxlovid (N=1109)	Placebo (N=1115)
Grad 1	138 (12.4)	88 (7.9)
Grad 2	68 (6.1)	72 (6.5)
Grad 3	34 (3.1)	75 (6.7)
Grad 4	11 (1.0)	18 (1.6)
Tod (Grad 5)	0	13 (1.2)
Total	251 (22.6)	266 (23.9)

Interaktionen

Gemäss Fachinformation: „Paxlovid [...] ist ein CYP3A-Inhibitor und kann die Plasmakonzentrationen von primär über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln erhöhen.

Ritonavir ist ein starker Inhibitor des hepatischen Enzyms CYP3A4 sowie ein Inhibitor von CYP2D6 und des Arzneistoff-Transporters p-Glycoprotein (P-gp). Ritonavir weist zudem auch starke Affinität zu CYP2C9 auf.

Aufgrund dieser Eigenschaften weist der Wirkstoff ein erhebliches Interaktionspotential auf [...].

[...]

Mögliche Folgen solcher Wechselwirkungen können sein:

- Klinisch signifikante Nebenwirkungen mit potenziell schwerwiegenden, lebensbedrohlichen oder tödlichen Folgeereignissen durch die höhere Exposition gegenüber gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln.
- Klinisch signifikante Nebenwirkungen aufgrund einer höheren Paxlovid-Exposition.
- Verlust der therapeutischen Wirkung von Paxlovid und mögliche Entwicklung einer Virusresistenz.“

Resistenzbildung

Gemäss Fachinformation (Stand Mai 2023) wurden im Labor verschiedene Gensubstitutionen identifiziert, welche mit reduzierter Aktivität von Nirmatrelvir assoziiert wurden. Bisher ist die klinische Relevanz dieser Änderungen nicht bekannt.

Medizinische Leitlinien

Die Medizinischen Leitlinien, welche für die Beurteilung von PAXLOVID durch das BAG herangezogen wurden entsprechen dem Stand zum Zeitpunkt Ende Oktober 2023.

Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie (SSI) (Stand 12. Oktober 2023)⁵

Im Ambulanten Bereich wird bei Patienten mit hohem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf je nach Vorliegen einer Kontraindikation eine Therapie mit PAXLOVID oder VEKLURY empfohlen. Wenn PAXLOVID kontraindiziert ist (z.B wegen schädlicher Interaktionen mit anderen Arzneimitteln), kann Remdesivir i. v. (200 mg –100 mg – 100 mg über 3 Tage) bei ähnlicher Indikation eingesetzt werden (Abbildung 2). Therapeutische mkAK sind angesichts der gegenwärtig zirkulierenden Stämme und aufgrund des aktuellen Wissensstandes in der Schweiz nicht routinemässig angezeigt. In seltenen und spezifischen Situationen, kann Sotrovimab in einer Dosis von 1000 mg von den Spezialistinnen und Spezialisten in Betracht gezogen werden. Diese Dosis ist in der Fachinformation zu XEVUDY nicht angegeben. Die Entscheidung zu dieser Off-Label-Anwendung muss daher vom zuständigen multidisziplinären Team getroffen werden:

DAA wie Nirmatrelvir / Ritonavir (Paxlovid®, orale Formulierung) oder Remdesivir (Veklury®, i. v.-Formulierung) behalten ihre Aktivität gegen die meisten neuen Stämme. Antiviralia-Therapien und -Prophylaxe wurden mit dem Auftreten von Resistenzen in Verbindung gebracht, insbesondere bei immungeschwächten Patientinnen und Patienten und mit dem in der Schweiz nicht zugelassenen Medikament wie Molnupiravir.

Die folgenden Kriterien beschreiben, wann eine hohe Priorität für die Verschreibung einer frühzeitigen Behandlung vorliegt. Sie sollten alle erfüllt sein:

- *Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre alt und mit einem Gewicht von ≥ 40 kg*
- *UND durch Antigentest oder PCR bestätigte Infektion: Ein positiver Antigentest reicht aus, um die Behandlung zu beginnen, wenn die anderen Kriterien erfüllt sind.*
- *UND Covid-19-Symptome*
- *UND innerhalb von 5 Tagen nach Auftreten der Symptome (ausser bei immunsupprimierten Personen, bei denen der Zeitraum seit Auftreten der Symptome länger sein kann)*
- *UND Zugehörigkeit zu Gruppe mit hohem Risiko gemäss Liste unter D*

Liste D: **Hochrisikogruppe**, für die eine frühe DAA-, mkAK-Behandlung oder -Prophylaxe empfohlen wird:

- *HIV-Infektion mit einer CD4+ T-Zellzahl von < 200 pro μl*
- *Vererbte Immunschwäche*
- *Behandlung mit monoklonalen Anti-CD20- oder Anti-CD19-Antikörpern oder anderen B-Zell-depletierenden Therapien, Bruton-Tyrosin-Kinase-Hemmern, einschliesslich immunsuppressiver Therapien (insbesondere bei langfristiger Anwendung von Glukokortikoiden $>20\text{mg}$ Prednisonäquivalent/Tag oder Krebs unter Chemotherapie)*
- *Hämatologische Malignitäten (z. B. Leukämie, Lymphom, GVHD; einschliesslich autologer und allogener HSCT und CAR-T, multiples Myelom, myeloproliferative Erkrankungen) mit Neutropenie (< 1000 Neutrophile/ μl für ≥ 1 Woche) oder unter aktiver Therapie oder nach HSCT*
- *Sichelzellenanämie*
- *Organtransplantierte*

*Behandlungsmöglichkeiten für ambulante Patientinnen und Patienten mit **geringem oder mässigem Risiko**:*

Einige andere Krankheiten und Zustände sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für schwere Covid-19-Verläufe verbunden, wie z. B:

1. *Alle über 75-jährigen Patientinnen und Patienten, unabhängig vom Impfstatus oder von Begleiterkrankungen*
2. *Alter über 60 und ungeimpft, unabhängig von Begleiterkrankungen*
3. *Alter über 60 und signifikante Begleiterkrankungen unabhängig vom Impfplan*

⁵ Empfehlungen zum frühen Einsatz von Covid-19-Therapien und zu Prophylaxen

4. Patientinnen und Patienten jeden Alters mit erheblichen Begleiterkrankungen (kardiovaskuläre Risikofaktoren, chronische Lungenerkrankungen, Trisomie 21, Übergewicht [BMI 35 oder höher] usw.) und unvollständigem Impfplan (keine Auffrischungsdosis seit mehr als 9 Monaten)

Nirmatrelvir/Ritonavir kann bei dieser Population ebenfalls als erste Wahl für die Behandlung mit einem antiviralen Medikament entsprechend der Fachinformation eingesetzt werden, z.B. bei schweren Symptomen, unvollständigem Impfplan, mehreren Begleiterkrankungen und Übertragungsrisiken, da die Wirksamkeit auch in der jüngsten Welle bestätigt wurde.

Antivirale Therapien für ambulante Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion

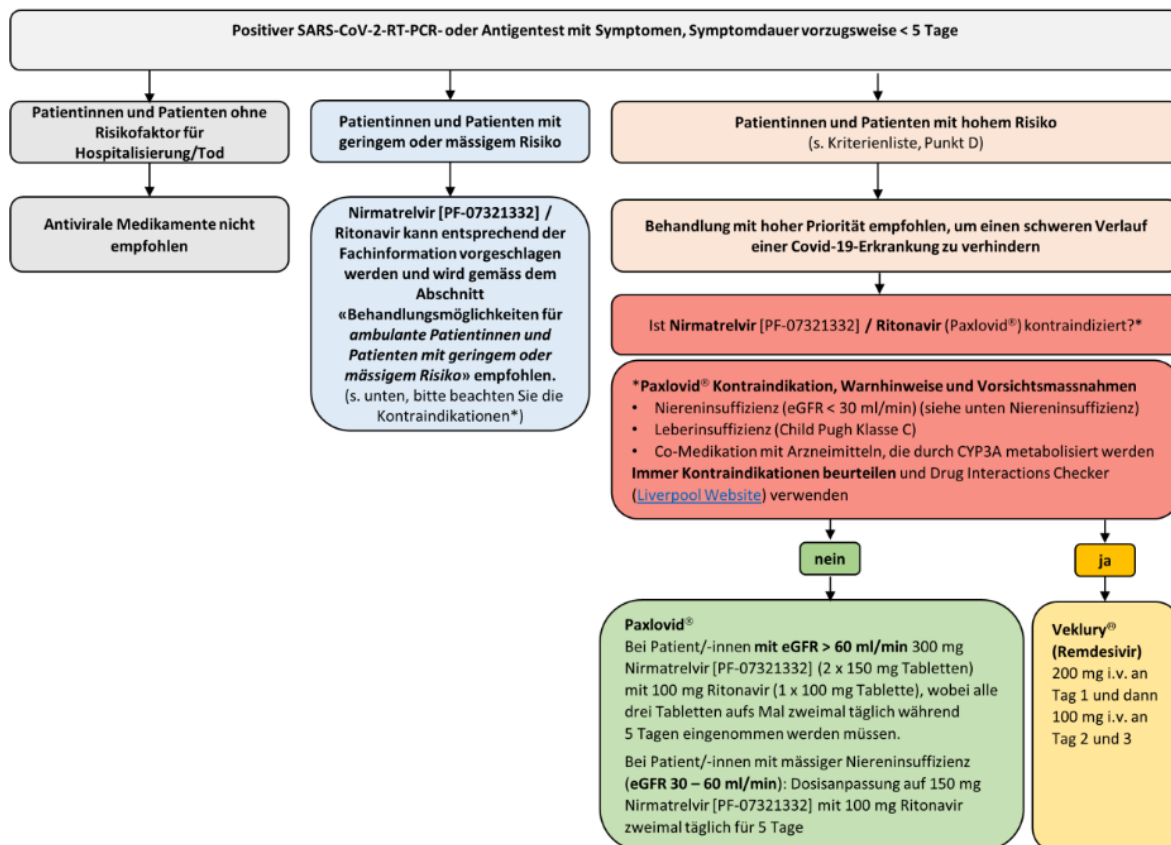


Abbildung 2: Therapieschema für Covid-19-Patienten im Ambulanten Bereich (SSI, 10.2023)

WHO Therapeutics and COVID-19 Living Guideline (13. Januar 2023)

Die Leitlinie spricht eine starke Empfehlung für die Anwendung von NMV-r bei Patienten mit nicht-schwerem COVID-19 und dem höchsten Risiko für eine Hospitalisierung aus. Für die Patienten mit tiefem Risiko für eine Hospitalisierung wird eine bedingte Empfehlung gegen die Verwendung von NMV-r ausgesprochen.

Zur Identifikation der Risikopatienten wurde folgendes erwähnt:

[...] The panel identified a risk beyond 10% of being hospitalized for COVID-19 to represent a threshold at which most patients with non-severe illness would want to be treated.

[...] that typical characteristics of people at highest risk include those with older age, immunosuppression and/or chronic diseases, with lack of COVID-19 vaccination as an additional risk factor to consider.

Zudem wurde die Empfehlung für eine Nirmatrelvir-Therapie von schwangeren / stillenden Frauen angepasst:

[...] While there were no reported serious adverse events linked to nirmatrelvir-ritonavir in pregnant or breastfeeding women - either in mother or child - there was residual uncertainty pertaining to the denominator to which this estimate of no undesirable effects applied. Therefore, given the likely benefits and residual uncertainty regarding undesirable effects, the recommendation was updated to reflect the GDG's belief that shared, fully informed decision-making between mother and health care provider should determine the use or non-use of nirmatrelvir-ritonavir in pregnant or breastfeeding women with non-severe COVID-19.

COVID-19 rapid guideline (NICE/ SMC)

09. August 2023

Recommended

Nirmatrelvir plus ritonavir is recommended as an option for treating COVID-19 in adults, only if they:

- do not need supplemental oxygen for COVID-19 and
- have an increased risk for progression to severe COVID-19, as defined in [section 5 of NICE's technology appraisal guidance on casirivimab plus imdevimab, nirmatrelvir plus ritonavir, sotrovimab and tocilizumab](#).

This recommendation is from [NICE's technology appraisal guidance on casirivimab plus imdevimab, nirmatrelvir plus ritonavir, sotrovimab and tocilizumab](#).

Empfehlungen COVRIIN (DE) Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion (Stand März 2023)

1. Wahl (neben Remdesivir) • Einsatz nur wenn Arzneimittelwechselwirkungen unproblematisch (sonst Remdesivir bevorzugen)

Einsatz bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten oder mit milder Symptomatik (keine zusätzliche O₂-Supplementation), die ≥ 1 Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen, insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten, ungeimpften/unvollständig geimpften sowie bei Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für Impfversagen analog der STIKO-Empfehlungen

- Therapiebeginn: innerhalb der ersten 5 Tagen nach Symptombeginn, bzw. innerhalb von 7 Tagen nach vermutetem Infektionszeitpunkt, z.B. bei nosokomialer Infektion)
- Sorgfältige Prüfung der Ko-Medikation (siehe <https://covid19-druginteractions.org>)
- Keine Daten zur Kombinationstherapie mit anderen Virostatika oder ggf. mit den mAb, jedoch solche in ausgewählten Situationen (z.B. immunsupprimierte Patienten mit prolongierter Virusausscheidung) als Einzelfallentscheidung zu diskutieren.

NIH Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines (Stand 06. März 2023)

Jede Empfehlung in den Leitlinien erhält ein Rating für die Stärke der Empfehlung (A, B oder C) und ein Rating für die Evidenz, die sie unterstützt (I, IIa, IIb oder III). Weitere Informationen dazu unter [Guidelines Development](#)⁶.

- Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With Mild to Moderate COVID-19 Who Do Not Require Supplemental Oxygen

⁶ <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/guidelines-development/>

Patient Disposition	Panel's Recommendations
All Patients	<ul style="list-style-type: none"> All patients should be offered symptom management (AIII). The Panel recommends against the use of dexamethasone⁹ or other systemic corticosteroids in the absence of another indication (AIIb).
Patients Who Are at High Risk of Progressing to Severe COVID-19 ^a	<p><i>Preferred therapies. Listed in order of preference:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid)^{c,d} (AIIa) Remdesivir^{d,e} (BIIa) <p><i>Alternative therapy. For use when the preferred therapies are not available, feasible to use, or clinically appropriate:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Molnupiravir^{d,f,g} (CIIa)
Each recommendation in the Guidelines receives 2 ratings that reflect the strength of the recommendation and the quality of the evidence that supports it. See Guidelines Development for more information.	

^a If a patient requires hospitalization after starting treatment, the full treatment course can be completed at the health care provider's discretion.

^g Administration of remdesivir requires an IV infusion once daily for 3 days.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Derzeit liegen dem BAG keine prospektiven Head-to-Head-Studien vor, die einen direkten Vergleich der vorhandenen Therapiemöglichkeiten zulassen würden. Bei immunkomprimierten Patienten wurde in einer Beobachtungsstudie von Basoulis et al.⁷ für den Endpunkt Hospitalisationen nach 30 Tagen zwischen einer Therapie mit Remdesivir oder NMV-r kein Unterschied beobachtet (jeweils ~3% Hospitalisationen). Die Studie hat jedoch einige Limitationen (sehr unterschiedliche, nicht randomisierte *Treatment Groups*), was einen effektiven Wirksamkeitsvergleich erschwerte. Remdesivir wird in der Schweiz aufgrund seiner Applikationsform und der vorhandenen Wirksamkeitsdaten nur im engeren Rahmen bei Hochrisikopatienten primär im Spitalsetting oder sekundär in spezialisierten ambulanten Zentren angewendet.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Eine frühe Behandlung von ungeimpften COVID-19 Patienten mit Risiko für einen schweren Verlauf mit PAXLOVID führte zu signifikant weniger Hospitalisationen im Vergleich zu Placebo. PAXLOVID zeigt ein günstiges Sicherheitsprofil, weist jedoch aufgrund der CYP-Hemmung ein grosses Interaktionspotential auf.

Zu folgenden Punkten wurden Unsicherheiten bezüglich der Wirksamkeit identifiziert:

- **Virusvarianten:** Die Wirksamkeit von PAXLOVID wurde für die Anwendung beim Delta-Virus in einem frühen Stadium der Pandemie gezeigt. Eine einfache Extrapolation der Wirksamkeit auf aktuelle und zukünftige Varianten ist möglicherweise nicht akkurat.
- **Wirksamkeit nach Patientenpopulation:** In der pivotalen Studie wurde bei Patienten mit Komorbiditäten und höherem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf eine bessere Wirksamkeit beobachtet. Die EPIC-SR Studie gibt ebenfalls Hinweise darauf, dass geimpfte Patienten mit keinem Risiko für einen schweren Verlauf bezüglich der Anzahl Hospitalisierungsrate weniger stark durch eine Therapie mit PAXLOVID profitieren⁸. Zudem kann rein basierend auf der pivotalen Studie zu der Wirksamkeit bei geimpften oder genesenen Personen aufgrund der Ausschlusskriterien keine Aussage gemacht werden. Mittlerweile weisen mehrere retrospektive real-world-evidence (RWE)-Studien auf eine vorhandene Wirksamkeit bei Omikron-Varianten, bei Immungeschwächten, genesenen oder geimpften Patienten, sowie bei Long-COVID hin.^{9,10,11}

Beurteilung der Wirksamkeit

Die kontrollierte Datenlage für NMV-r ist bezüglich der Anwendung bei geimpften, genesenen und immunsupprimierten / -defizienten Patienten, sowie bei den aktuellen Virusvarianten unvollständig. Die Resultate der pivotalen Studie wurden diesbezüglich durch retrospektive Beobachtungsstudien und durch in-Vitro-Untersuchungen ergänzt und bestätigen eine Wirksamkeit über die in der Zulassungsstudie erfassten Bevölkerungsgruppen hinaus.

Es ist schwierig abzuschätzen, inwiefern die Wirksamkeit bei zukünftigen Virusvarianten konserviert sein wird. Entsprechend erachtet das BAG für eine kontinuierliche Vergütung einen regelmässigen Wirksamkeitsnachweis bei den aktuellen Virusvarianten als notwendig.

⁷ Basoulis et al. 2023; Effectiveness of Oral Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Intravenous Three-Day Remdesivir in Preventing Progression to Severe COVID-19: A Single-Center, Prospective, Comparative, Real-Life Study

⁸ NCT05011513; <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05011513>, Stand 10.2023

⁹ Ganatra et al. 2023; Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with Covid-19

¹⁰ Najjar-Debbiny et al. 2023; Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients

¹¹ Xie et al. 2023; Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post-COVID-19 Condition

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

PAXLOVID wird als Kombinationspackung von Nirmatrelvir 150mg Filmtabletten (20 Stk.) und Ritonavir 100mg Filmtabletten (10 Stk.) angeboten.

Die nach Fachinformation Empfohlene übliche Dosierung ist 300mg Nirmatrelvir und 100mg Ritonavir zweimal täglich (alle 12h) während 5 Tagen. Dies entspricht dem Inhalt einer Packung PAXLOVID (5 Tagesblister à jeweils 4 Filmtabl. Nirmatrelvir und 2 Filmtabl. Ritonavir).

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

PAXLOVID wurde am 15.06.2022 befristet für 2 Jahre bis am 15.06.2024 durch Swissmedic zugelassen.

Unter den Aspekten Clinical Assessment sieht Swissmedic aus klinischer Sicht keine Bedenken zum eingereichten Gesuch:

„Auf Grundlage des derzeit verfügbaren und eingereichten Datenpakets überwiegt der potenzielle Nutzen einer Paxlovid Behandlung die Risiken.“

Zur Anwendung von PAXLOVID bei Immunsupprimierten Patienten schreibt Swissmedic im Evaluationsbericht:

„The evolution in viral load was similar between immunosuppressed and non-immunosuppressed patients, but there were very few cases.

Further, the long-term evolution of viral load in immunocompromised patients is unknown (risk of relapse? plateau in viral load? risk of promoting resistance?). The applicant states that it is exploring the conduct of a Phase 2 trial to collect additional virological data including viral load and treatment emergent mutation rate, immunological and efficacy data in immunocompromised patients.

→ Issue not fully solved. Data from immunocompromised patients in the potential Phase 2 trial must be provided (Auflage)“

Aufgrund von in-vitro Daten geht Swissmedic von einer Übertragbarkeit der Wirksamkeit von PAXLOVID bei der Delta-Variante auf die Omikron-Variante aus:

„The SARS-CoV-2 variant during the EPIC-HR was overwhelmingly Delta (>98%), which is congruent with the study period (July 2021- December 2021). Since the target of Paxlovid (3C-like protease) is conserved across all SARS-CoV-2 variants known thus far, Paxlovid is expected to maintain efficacy against the current Omikron variant. The applicant provided various in vitro data (in vivo data are evaluated by NCA) and this appears to be indeed the case. Cell-based assays in Vero or HeLa cells (viability and RT-qPCR viral load measurement) essentially indicated that the EC50 values of nirmatrelvir against the original, Alpha, Beta, Delta, Gamma, Lambda, Mu and Omikron variant were similar. “

Auflagen im klinischen Bereich umfassen die Vorlegung diverser zu erwartenden Studienresultate (CSR inkl. Gesamtmortalität der EPIC-HR Studie, Pop PK, Bericht pharmakokinetische Modellierung, Einfluss der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik, u.W.). Im Weiteren werden Daten bei Immunsupprimierten Patienten, Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz sowie zum Einfluss von Nahrung auf die Pharmakokinetik verlangt.

Im Risk Management Review schreibt Swissmedic:

„[...] Aus Sicht Arzneimittelsicherheit stellen die Interaktionen mit dem Risiko schwerwiegender UAWs sowie die spezifische Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen die grössten Risiken bei der Anwendung von Paxlovid dar. Insbesondere da Paxlovid in Zukunft durch eine breite Verschreiberguppe verordnet werden kann.

[...] Die Risiken verbunden mit dem erheblichen Interaktionspotential sowie die Empfehlungen zur Dosierung bei Nierenfunktionsstörungen müssen aber, zusätzlich zu den in der Arzneimittelinformation enthaltenen Angaben, explizit kommuniziert werden, sobald das Präparat nicht mehr ausschliesslich

von Spezialisten verschrieben wird. Eine ausdrückliche und transparente Risikokommunikation wird zu diesem Zeitpunkt als unverzichtbar erachtet, um die Risiken zu mitigieren.

Swissmedic sieht daher vor, dass, zeitnah vor dem Launch des Präparates an eine breitere Verschreiberguppe (insbesondere Allgemeinmediziner), eine DHPC (inkl. Publikation in der Schweizer Ärztezzeitung und im PharmaJournal) über die Risiken des Präparates (Fokus Interaktionspotential, Dosierung bei Nierenschädigung) informieren soll. “

Dem wurde mit dem am 21.07.2022 auf der Swissmedic Homepage veröffentlichten DHCP seitens Pfizer nachgekommen.

EMA EPAR 2022

Die EMA hat die PAXLOVID Zulassung aufgrund des positiven Risiko-Nutzen-Verhältnisses am 24.02.2023 von einer conditional marketing authorization in eine finale Zulassung überführt.

Zum Risiko-Nutzen-Verhältnis schreibt sie im Assessment Report:

„The submitted quality data is currently not fully comprehensive, but this is considered acceptable in the emergency context and the quality package will be completed through fulfilment of specific obligations by defined due dates.

Overall, there is a clinical benefit of Paxlovid by reducing the risk of hospitalisation or death in the target population of adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) who do not require oxygen supplementation and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19.

Based on the provided safety data, no major concern was identified in the safety profile of PF-07321332/ritonavir combination. The most frequent adverse reactions were dysgeusia, diarrhoea, vomiting and headache which are described in section 4.8 of the SmPC.

The demonstrated benefits of Paxlovid outweigh the risks. “

FDA

Am 22. Dezember 2021 wurde von der FDA eine EUA für PAXLOVID gewährt. Zum Risiko-Nutzen-Verhältnis schreibt sie:

„[...] Based on the totality of scientific evidence available to FDA, it is reasonable to believe that Paxlovid may be effective for the treatment of mild-to-moderate COVID-19 in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death, as described in the Scope of Authorization (Section II), and that, when used under the conditions described in this authorization, the known and potential benefits of Paxlovid outweigh the known and potential risks of such product“

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG und G-BA

Beschluss vom 15. Dezember 2022

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nirmatrelvir/Ritonavir für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, wie folgt bewertet:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

[...]

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

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

NCPE 15. März 2022

Rapid Review: „A full HTA is not recommended. The NCPE recommends that Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) not be considered for reimbursement at the submitted price. “

NICE Technology appraisal guidance on casirivimab plus imdevimab, nirmatrelvir plus ritonavir, sotrovimab and tocilizumab 22. Juni 2023

Conclusion: Nirmatrelvir plus ritonavir is recommended as an option for treating COVID 19 in adults, only if they:

- do not need supplemental oxygen for COVID 19 and
- have an increased risk for progression to severe COVID-19, as defined in [section 5](#).

Table 2 Overview of recommendations

Setting	Recommended	Not recommended
Mild COVID-19 (in people who have high risk of progression to severe disease, this setting also includes hospital-onset COVID-19)	<ul style="list-style-type: none"> • nirmatrelvir plus ritonavir • sotrovimab (only if nirmatrelvir plus ritonavir is contraindicated or unsuitable) 	<ul style="list-style-type: none"> • casirivimab plus imdevimab
Severe COVID-19 (without supplemental oxygen)	<ul style="list-style-type: none"> • no technologies recommended 	<ul style="list-style-type: none"> • casirivimab plus imdevimab
Severe COVID-19 (with supplemental oxygen)	<ul style="list-style-type: none"> • tocilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • casirivimab plus imdevimab

HAS 06. April 2022

In einer ersten Evaluation zu PAXLOVID befürwortet HAS aufgrund des medizinischen Bedarfes in der entsprechenden Patientengruppe und des gezeigten positiven Effektes dessen Erstattung. Die finale Beschlussfassung steht noch aus.

Unter anderem erwähnt HAS folgende Punkte:

- „des données virologiques suggérant une réduction significative de la charge virale à J5 par rapport au placebo (environ 0,7 log10 copies/mL) ;
- des données in vitro suggérant une activité conservée du PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) vis-à-vis des variants circulants préoccupants, notamment le variant Omikron ;
- des données limitées suggérant un profil de tolérance favorable sous réserve du respect des mises en garde et des précautions d'emploi concernant les risques identifiés : risque d'effets indésirables graves dus à des interactions avec d'autres médicaments, hépatotoxicité et risque de développement d'une résistance du VIH-1 ;
- de la simplicité de son utilisation par sa forme en comprimé pelliculé (voie orale) permettant une utilisation du produit en ambulatoire ;

Et malgré :

- des données limitées suggérant une moindre efficacité chez les patients séropositifs (environ 50 % des patients dans l'étude), ainsi que chez les patients ayant une charge virale faible (< 4 log10 copies/mL) à l'inclusion ;
- d'un impact modeste versus placebo sur le temps (jours) jusqu'à l'atténuation durable de tous les signes/symptômes attribués à la COVID-19 au jour 28 (12 jours versus 15 jours) ou jusqu'à résolution durable de tous les signes/symptômes attribués à la COVID-19 au jour 28 (16 jours versus 18 jours) ;
- l'absence de démonstration de l'impact du PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) sur la proportion de patients ayant une SaO2 ≥ 95 % aux jours 1 et 5 ;
- l'absence de démonstration de l'impact du PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) sur la négativation attendue de la charge virale ;

- les incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique à la pratique clinique et du contexte épidémique actuel, en raison :
 - de l'absence de données d'efficacité clinique sur le variant Omikron bien que les données in vitro soient rassurantes,
 - de l'absence de données cliniques chez les sujets à très haut risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie (immunodépression, cancer, insuffisance rénale chronique),
 - des nombreuses interactions médicamenteuses avec le ritonavir chez des patients polymédiqués,
 - de l'utilisation en monothérapie du PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) pouvant faire *craindre la sélection de variants résistants, surtout chez les patients ayant une excrétion virale prolongée (immunodéprimés)* ;

il est attendu un impact supplémentaire de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) sur la morbi-mortalité et sur le parcours de soins et de vie des patients, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir).

En conséquence, PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) apporte une réponse partielle au besoin médical insuffisamment couvert. Cependant, le profil d'efficacité de cet antiviral dépendra de la sensibilité vis-à-vis des variants circulants du SARS-CoV-2 en France. Aussi, l'intérêt de ce traitement pourra évoluer selon le contexte épidémique. "

TLV Positive Vergütungsentscheidung Paxlovid 17. November 2022

Insgesamt kommt das TLV zu dem Ergebnis, dass die Kosten für die Anwendung von Paxlovid angemessen sind.

- Für Patienten mit signifikanten Risikofaktoren für die Entwicklung einer schweren Erkrankung, wie z. B. Patienten mit fortgeschrittenem Alter, erheblicher Immunsuppression oder mit mehreren Risikofaktoren, wird in erster Instanz Paxlovid und in zweiter Instanz Veklury bei Verdacht und Bestätigung von COVID-19 empfohlen
- Das TLV stellt fest, dass es Unterschiede zwischen den Patientengruppen gibt, die für eine Behandlung mit Veklury bzw. Paxlovid geeignet sind. Es ist wahrscheinlich, dass die Behandlung mit Paxlovid bei Patienten mit mildereren Symptomen eingeleitet wird, im Gegensatz zu den Patienten, die für eine Behandlung mit Veklury angezeigt sind.

CADTH: Aktuell ist ein Reimbursement Review laufend, welches voraussichtlich per Februar 2024 abgeschlossen sein wird.

Expertengutachten

Es wurde kein Expertengutachten eingereicht.

Medizinischer Bedarf

Trotz der ergriffenen präventiven Massnahmen und dem Wechsel in ein endemischeres Setting von COVID-19 in der Schweiz bleibt ein medizinischer Bedarf an therapeutischen Massnahmen gegen eine schwere COVID-19 Erkrankung weiterhin bestehen. Dies auch aufgrund von Herausforderungen wie medizinische Kontraindikationen gegen Impfungen, die Verhinderung schwerer Krankheitsverläufe bei Risikopatienten, Verminderung von Krankenhauseinweisungen/-aufenthalten, Langzeitfolgen der Erkrankung oder das Auftreten neuer Virusvarianten. Deswegen werden nach wie vor effektive Behandlungen für alle klinisch relevanten Virusvarianten von COVID-19 benötigt, die die vorhandenen Massnahmen ergänzen und erweitern.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Basierend auf der Datenlage zur Wirksamkeit von NMV-r in den beantragten Indikationen und den Empfehlungen aktueller Guidelines ergeben sich folgende Plätze in der Therapie:

- Ambulante Behandlung der erwachsenen COVID-19 Patienten mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf
 - Erste Wahl für die Frühbehandlung (vorzugsweise ≤5 Tage nach Symptombeginn)
- Ambulante Behandlung der erwachsenen COVID-19 Patienten mit geringem oder mässigem Risiko für einen schweren Verlauf

- Erste Wahl für die Frühbehandlung (vorzugsweise ≤5 Tage nach Symptombeginn)

Dem BAG liegen wenig Daten zum Unterschied im klinischen Nutzen einer NMV-r-Therapie bei Patienten mit geringem Risiko gegenüber hohem Risiko vor. RWE-Daten^{9,12} zeigen auch bei geringerem Risiko eine verminderte Hospitalisierungsrate. Da bei kleinerem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf inhärent weniger Hospitalisationen zu erwarten sind, geht das BAG davon aus, dass der entsprechende Nutzen einer antiviralen Therapie mit sinkendem Risiko abnimmt.

Die Definition von Patienten mit erhöhtem Risiko wird in der vorhandenen Literatur und je nach Land nicht einheitlich angewendet. Die aktuellen SSI-Richtlinien haben entsprechend Kriterien für Hochrisikopatienten und Patienten mit geringem bis mittlerem Risiko bestimmt, an welchen sich das BAG für die Vergütung von PAXLOVID orientiert.

Lewnard et al.¹³ beobachteten auch bei einem Therapiestart nach über 5 Tagen eine verminderte Hospitalisierungsrate unter PAXLOVID. Die Daten weisen jedoch bei späterem Therapiestart auf eine verminderte Effektivität hin. Hier orientiert sich das BAG ebenfalls an den Empfehlungen der SSI, welche einen Therapiestart zu einem späteren Zeitpunkt nur in Ausnahmefällen empfiehlt (siehe Limitierung).

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne TQV, da VEKLURY nicht im selben Setting und weniger breit eingesetzt wird,
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 03. November 2023, Preisen aus 4 Referenzländern (B, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.98/Euro, Fr. 1.13/GBP, Fr. 0.0889/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP) [Fr.]
Filmtabl, 150mg / 100mg, 20 / 10 Stk	958.62

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabl, 150mg / 100mg, 20 / 10 Stk	Fr. 958.62	Fr. 1'112.85

- die Wirtschaftlichkeit ist nur für das endemische Setting gegeben. Sollten die Fallzahlen ein pandemisches Mass erreichen, wird die Wirtschaftlichkeit erneut überprüft werden.
- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31.12.2025

„PAXLOVID wird als antivirale Monotherapie für die Behandlung einer bestätigten Covid-19 Infektion (Positiver Erregernachweis Antigen/PCR und vorhandener Covid-19-Symptome) in folgenden Fällen vergütet:

- *in einer Dosierung von 300 mg Nirmatrelvir (zwei Tabletten zu je 150 mg) und 100 mg Ritonavir (eine Tablette zu 100 mg) zur gleichzeitigen Einnahme alle 12 Stunden, über einen Zeitraum von 5 Tagen*
- *zur Frühbehandlung (ausser bei immunsupprimierten Personen vorzugsweise innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn) bei Erwachsenen, die keine Sauerstofftherapie oder Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 benötigen und für welche gemäss der aktuell gültigen Kriterienliste der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SSI) (<https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizin-und-forschung/heilmittel/versorgung-covid-19-arzneimittel.html>) ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf besteht.“*
- mit folgenden Auflagen:

Formales

- Swissmedic hat PAXLOVID befristet bis zum 15. Juni 2024 zugelassen. Eine Verlängerung der Befristung ist in bestimmten Fällen seitens Swissmedic möglich. Die ZulassungsinhaberIn hat sobald der Zulassungsentscheid von Swissmedic bezüglich einer unbefristeten Zulassung bzw. einer Verlängerung der befristeten Zulassung vorliegt, diesen umgehend beim BAG ein-

¹² Arbel et al 2022: Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge

¹³ Lewnard et al. 2023: Effectiveness of nirmatrelvir–ritonavir in preventing hospital admissions and deaths in people with COVID-19: a cohort study in a large US health-care system

zureichen. Das BAG ist ebenfalls zu informieren, wenn es eine Verzögerung im Zulassungsprozess gibt oder die Überführung der befristeten Zulassung später als dem 15. Juni 2024 stattfindet oder die befristete Zulassung nicht verlängert werden sollte. Das BAG behält sich vor gegebenenfalls weitere Auflagen, Bedingungen oder Änderungen, insbesondere die Streichung oder Limitierungen zu verfügen, die aufgrund des Zulassungsentscheides von Swissmedic vom BAG als erforderlich angesehen werden. Sollte von Swissmedic keine relevanten Änderungen vorgenommen werden, verlängert sich die SL-Aufnahme bis zum 31. Dezember 2025 bzw. bis zum Ende der Gültigkeitsdauer der Swissmedic-Zulassung falls diese vorher ablaufen sollte. Im Falle einer fehlenden Verlängerung der Zulassung durch Swissmedic oder bei Nichteinreichen der erforderlichen Dokumente oder dem Vorliegen eines Streichungsgrundes nach Artikel 68 KVV wird PAXLOVID spätestens per 30. Juni 2024 aus der SL gestrichen.

Befristung

- Die Aufnahme erfolgt befristet bis am 31. Dezember 2025. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (spätestens 5. EAK-Termin 2025) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von (21529) PAXLOVID ab dem 01. Januar 2026 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

Wirksamkeit

- Die ZulassungsinhaberIn verpflichtet sich im Falle einer neu auftretenden von der WHO definierten Variant of Concern (VOC), für welche Variantenisolate identifiziert und authentifiziert werden können um Empfindlichkeitstest durchzuführen, deren Ergebnisse an das BAG weiterzugeben, sollten diese in einem Gesuch um Anpassung der Schweizer Fachinformation an Swissmedic resultieren
- Sollten weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsrelevanten Daten verfügbar sein (weitere Studien oder Real-World-Daten) ist die ZulassungsinhaberIn angehalten diese einzureichen sobald verfügbar.
- Sollten die eingereichten Daten neue relevante Aspekte bezüglich schwerer Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit zeigen, wird das BAG die WZW-Kriterien nach Artikel 66a KVV sofort neu evaluieren und PAXLOVID gegebenenfalls aus der SL streichen oder die Vergütung einschränken

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Dezember 2025.