



Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

PFIZER BV

5.1.2e

5.1.2e

Per mail: 5.1.2e@pfizer.com

**Directoraat Generaal
Curatieve Zorg**
Directie Geneesmiddelen en
Medische Technologie

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
www.rijksoverheid.nl

Inlichtingen bij

5.1.2e

E: 5.1.2e@minvws.nl

Datum 29 november 2022
Betreft GVS opname nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid)

Kenmerk
3474544-1040374-GMT

Bijlage(n)
1

Geachte 5.1.2e

Op 16 september 2022 ontving ik uw aanvraag tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) van:

RVG/EU nummer	Product	Apotheekinkoopprijs
EU/1/22/1625/001	PAXLOVID TABLET FILMOMHULD 150 + 100 MG (20+10 TABL)	5.1.1c PER 30 STUKS

Met deze brief laat ik u weten dat ik besloten heb uw aanvraag toe te kennen op grond van de volgende redenen.

Een verzekerde heeft krachtens zijn zorgverzekering recht op de verstrekking of vergoeding van farmaceutische zorg. Op grond van het Besluit zorgverzekering omvat de prestatie farmaceutische zorg de aflevering van door de minister aangewezen geregistreerde geneesmiddelen, voor zover deze zijn aangewezen door de zorgverzekeraar. De door de minister aangewezen geregistreerde geneesmiddelen zijn opgenomen in bijlage 1 van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

Aangewezen geneesmiddelen worden zoveel mogelijk ingedeeld in groepen van onderling vervangbare geneesmiddelen. Voor deze geneesmiddelen wordt een vergoedingslimiet vastgesteld. Deze middelen worden geplaatst in bijlage 1A van de Rzv. Niet onderling vervangbare geneesmiddelen worden in bijlage 1B van de Rzv geplaatst. Voor deze geneesmiddelen geldt geen vergoedingslimiet.

Uw aanvraag voor opname in het GVS, met plaatsing in bijlage 1B van de Rzv is overeenkomstig artikel 2.50 van de Rzv voor advies voorgelegd aan Zorginstituut Nederland (hierna: het Zorginstituut).

Correspondentie uitsluitend richten aan het retouradres met vermelding van de datum en het kenmerk van deze brief.



Bij brief van 27 oktober 2022 (kenmerk 2022043518) heeft het Zorginstituut geadviseerd over opname van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) voor de behandeling van coronavirusinfectie 2019 (COVID-19) bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 in het GVS.

**Directoraat Generaal
Curatieve Zorg**
Directie Geneesmiddelen en
Medische Technologie

Kenmerk
3474544-1040374-GMT

Ten behoeve van een snelle beschikbaarheid voor patiënten in de uitzonderlijke situatie rondom de (ontwikkelingen van de) coronapandemie heeft het Zorginstituut een versnelde procedure gevolgd voor de beoordeling van nirmatrelvir/ritonavir. Daartoe heeft het Zorginstituut u een voorlopige vrijstelling verleend voor het farmaco-economische deel van het advies. Naar aanleiding van de uitkomsten van de budgetimpactanalyse van nirmatrelvir/ritonavir voert het Zorginstituut momenteel een farmaco-economische analyse uit waarover ik op een later tijdstip geadviseerd word.

Nirmatrelvir/ritonavir wordt toegepast voor de behandeling van coronavirusinfectie 2019 (COVID-19) bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19. Paxlovid is beschikbaar als een combinatieverpakking die een behandelkuur van 5 dagen bevat. Elke roze filmomhulde tablet bevat 150 mg nirmatrelvir; elke witte filmomhulde tablet bevat 100 mg ritonavir.

Het Zorginstituut concludeert dat nirmatrelvir/ritonavir een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo toegevoegd aan best ondersteunende zorg. Volgens het Zorginstituut is het momenteel niet mogelijk om vast te stellen of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) onderling vervangbaar is met al in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Plaatsing in bijlage 1, onder A, van de Rzv is om die reden niet mogelijk, zodat alleen opname op bijlage 1, onder B, aan de orde kan zijn. Het Zorginstituut adviseert dan ook opname op bijlage 1, onder B, met een aanvullende vergoedingsvoorwaarde in bijlage 2 van de Rzv.

Opname van nirmatrelvir/ritonavir in het GVS zal gepaard gaan met meerkosten die liggen tussen € 33,7 - € 74,3 miljoen in het eerste jaar tot € 8,4 - € 74,3 miljoen in het derde jaar ten laste van het farmaciebudget leiden. Het Zorginstituut benadrukt dat de aannames, berekeningen en uitkomsten uiterst onzeker zijn.

Onder deze omstandigheden is besloten om nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) met ingang van 15 november 2022 op te nemen in bijlage 1, onderdeel B, met een aanvullende vergoedingsvoorwaarde in bijlage 2 van de Rzv.

De nadere voorwaarde voor nirmatrelvir/ritonavir in bijlage 2 van de Rzv luidt als volgt:

151. Nirmatrelvir/ritonavir

Voorwaarde:

Uitsluitend voor een verzekerde die behoort tot een medische risicogroep en daarop is aangewezen overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard.



Ik wil u erop wijzen dat een verandering in de prijsstelling van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) kan leiden tot herziening van het besluit tot plaatsing in bijlage 1, onderdeel B, van de Rzv.

Indien u het niet eens bent met het besluit tot opname van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) in het GVS, kunt u een rechtsvordering instellen bij de burgerlijke rechter.

Hoogachtend,
de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,
namens deze,

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e

**Directoraat Generaal
Curatieve Zorg**
Directie Geneesmiddelen en
Medische Technologie

Kenmerk
3474544-1040374-GMT



Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022043518

Datum 27 oktober 2022
Betreft GVS-advies nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw.  Waal
T +31 (0)6 120 017 28

Onze referentie
2022043518

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 27 september 2022 (kenmerk CIBG-22-04456) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels deels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat samen met het farmacotherapeutisch rapport en de budgetimpactanalyse als bijlage is toegevoegd.

Zeer uitzonderlijke situatie

Door de bijzondere situatie rondom de (ontwikkelingen van de) coronapandemie heeft het Zorginstituut een ongebruikelijke procedure gevolgd voor de beoordeling van nirmatrelvir/ritonavir. Het Zorginstituut acht het wenselijk dat dit middel door deze bijzondere situatie zo snel mogelijk beschikbaar komt voor de patiënten die daarop zijn aangewezen. Uit de beoordeling blijkt dat nirmatrelvir/ritonavir alleen een klinisch relevant effect heeft bij patiënten zonder antistoffen. Het Zorginstituut heeft geconstateerd dat de beroepsgroepen (waaronder het Nederlands Huisartsen Genootschap en Stichting Werkgroep Antibioticabeleid) momenteel alleen een plaats voor het middel zien bij een (zeer) beperkte groep patiënten. In de geadviseerde nadere voorwaarden wordt het voorschrijven van nirmatrelvir/ritonavir beperkt tot de patiënten die daarop zijn aangewezen volgens de richtlijnen. Als de ontwikkeling van de coronapandemie aanleiding geeft om de richtlijnen te verruimen (of verder te versmallen), dan bewegen de vergoedingsvoorwaarden daarin mee.

Het Zorginstituut zal over een jaar evalueren of een farmacotherapeutische herbeoordeling van nirmatrelvir/ritonavir nodig is.

Nirmatrelvir/ritonavir

Nirmatrelvir/ritonavir is geïndiceerd voor de behandeling van coronavirusinfectie 2019 (COVID-19) bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19.

Het is beschikbaar als een combinatieverpakking die een behandelkuur van 5 dagen bevat. Elke roze filmomhulde tablet bevat 150 mg nirmatrelvir (in de SmPC vermeld als PF-07321332); elke witte filmomhulde tablet bevat 100 mg ritonavir.

De aanbevolen dosering is 300 mg nirmatrelvir (twee tabletten van 150 mg) samen met 100 mg ritonavir (één tablet van 100 mg). De drie tabletten moeten om de 12 uur tegelijk oraal worden ingenomen gedurende 5 dagen. Nirmatrelvir/ritonavir moet zo snel mogelijk worden toegediend nadat de diagnose COVID-19 is gesteld en binnen 5 dagen na aanvang van de symptomen.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
27 oktober 2022

Onze referentie
2022043518

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

Uitkomst van de beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Bij de beoordeling of nirmatrelvir/ritonavir onderling vervangbaar is met al in het GVS opgenomen geneesmiddelen is vastgesteld, dat dat niet mogelijk is.

Therapeutische waarde

Het Zorginstituut heeft geconstateerd dat nirmatrelvir/ritonavir voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij de behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een zeer hoog risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19, zoals gedefinieerd volgens de geldende richtlijnen van de beroepsgroepen. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat nirmatrelvir/ritonavir een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo toegevoegd aan best ondersteunende zorg.

Budgetimpactanalyse (BIA)

De registratiehouder heeft aangegeven voor nirmatrelvir/ritonavir € 1.242 per kuur te vragen. Het is het Zorginstituut opgevallen dat dit bedrag vele malen hoger is dan bedragen die in de media zijn genoemd over de prijs in het buitenland (er zou \$ 500 worden betaald per kuur door de Amerikaanse overheid).

Rekening houdend met aannames over het aantal (symptomatische) besmettingen, het percentage mensen met een verhoogd risico op ernstige COVID-19 dat in aanmerking komt voor behandeling met het middel en de marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van nirmatrelvir/ritonavir bij COVID-19 gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 33,7 tot € 74,3 miljoen in jaar 1 en € 8,4 tot € 74,3 miljoen in jaar 3. Het Zorginstituut sluit niet uit dat in de praktijk ook patiënten met een minder hoog risico en/of patiënten met een positief veronderstelde serologiestatus, nirmatrelvir/ritonavir voorgeschreven zullen krijgen. Het Zorginstituut benadrukt dat de aannames, berekeningen en uitkomsten in deze BIA uiterst onzeker zijn. Het is dan ook niet mogelijk om een scenario aan te wijzen die het meest realistisch wordt geacht.

Farmaco-economische (FE) analyse

Voor een snelle beschikbaarheid van nirmatrelvir/ritonavir in Nederland in de huidige uitzonderlijke situatie is een **voorlopige** vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse. Naar aanleiding van de uitkomsten van de BIA wordt op dit moment een FE-analyse uitgevoerd. Het Zorginstituut zal u daarover op een later tijdstip adviseren.

Advies

Het Zorginstituut adviseert u om nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) op te nemen op bijlage 1B van de Regeling Zorgverzekering. Het Zorginstituut adviseert u daarbij de volgende vergoedingsvoorwaarde:

Voorwaarde nirmatrelvir/ritonavir

Uitsluitend voor een verzekerde die valt in een medische risicogroep en daarop is aangewezen overeenkomstig de richtlijnen die door de Nederlandse beroepsgroepen zijn opgesteld.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'S' followed by a smaller 'W' and a horizontal line.

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
27 oktober 2022

Onze referentie
2022043518



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport
nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 27 oktober 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022018020
Volgnummer	2022041146
Contactpersoon	Mevr. dr. 5.1.2e Waal, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) 5.1.2e @zinl.nl
Auteur(s)	mw. 5.1.2e
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

DEFINITIEF | nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) | 27 oktober 2022

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)—5
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS—5
2	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied—7
2.1.2	Gelijke toedieningsweg—7
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
2.3	Conclusie plaatsing op lijst 1A—7
3	Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9
3.1	Beoordeling therapeutische waarde—9
3.2	Beoordeling budgetimpact—10
3.3	Conclusie plaatsing op lijst 1B—10
4	Conclusie plaatsing in GVS—11
5	Literatuur—13

DEFINITIEF | nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) | 27 oktober 2022

1 Inleiding

In de brief van 27 september 2022 (kenmerk CIBG-22-04456) verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®).

1.1 Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)

Samenstelling

Elke roze filmomhulde tablet bevat 150 mg nirmatrelvir (in de SmPC vermeld als PF-07321332), elke witte filmomhulde tablet bevat 100 mg ritonavir.^[1]

Geregistreerde indicatie

Voor de behandeling van coronavirusinfectie 2019 (COVID-19) bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19.^[1]

Dosering

De aanbevolen dosering is 300 mg nirmatrelvir (twee tabletten van 150 mg) samen met 100 mg ritonavir (één tablet van 100 mg). De drie tabletten om de 12 uur tegelijk oraal innemen gedurende 5 dagen. Paxlovid® dient zo snel mogelijk te worden toegediend nadat de diagnose COVID-19 is gesteld en binnen 5 dagen na aanvang van de symptomen. Het wordt aanbevolen om de volledige behandelkuur van 5 dagen te voltooien, zelfs als de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen vanwege ernstige of kritieke COVID-19 na aanvang van de behandeling met Paxlovid®.^[1]

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19'.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

- 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*
Niet van toepassing.
- 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*
Niet van toepassing.
- 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*
Niet van toepassing.
- 2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*
Niet van toepassing.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of nirmatrelvir/ritonavir in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

De werkzaamheid en veiligheid van nirmatrelvir/ritonavir is onderzocht in een fase II/III dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij niet-gehospitaliseerde, symptomatische niet-gevaccineerde volwassen patiënten met COVID-19 die een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige ziekte (EPIC-HR studie).^[2] In deze studie werd een absolute risicoreductie van 5,62% (95% BI: -7,21 tot -4,03) waargenomen bij behandeling met nirmatrelvir/ritonavir op de primaire (gecombineerde) uitkomstmaat: ziekenhuisopname vanwege COVID-19 of sterfte ongeacht oorzaak. In de EPIC-HR studie werden ongevaccineerde COVID-19 patiënten geïncludeerd. Echter bleek bij baseline metingen dat 51,9% van de patiënten in de interventiearm en 50,4% van de patiënten in de placeboarm seropositief was voor SARS-CoV-2. De analyse naar baseline SARS-CoV-2 serologie status liet grote verschillen zien tussen seronegatieve en seropositieve patiënten. Het absolute verschil in ziekenhuisopname vanwege COVID-19 of sterfte ongeacht oorzaak in patiënten die binnen 5 dagen na het ontstaan van symptomen van COVID-19 begonnen met de behandeling was -10,25% (95% BI: -13,28 tot -7,21) bij seronegatieve patiënten. Het absolute verschil in seropositieve patiënten was slechts -1,34% (95% BI: -2,45 tot -0,23). Immuungecompromitteerde patiënten zijn onder gerepresenteerd in de klinische studie, die werd uitgevoerd ten tijde van de dominantie van de deltavariant. Er is dus sprake van indirect bewijs.

Nirmatrelvir/ritonavir resulteert waarschijnlijk in een klinisch relevante verlaging van de primaire (gecombineerde) uitkomstmaat: het aantal ziekenhuisopnames vanwege COVID-19 of sterfte ongeacht oorzaak, bij seronegatieve COVID-19 patiënten. Het Zorginstituut concludeert dat er geen aanwijzingen zijn dat nirmatrelvir/ritonavir resulteert in een klinisch relevant effect op interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten.

Behandeling met nirmatrelvir/ritonavir dient binnen 5 dagen na het ontstaan van de klachten te worden opgestart. Er bestaat een risico op ernstige bijwerkingen als gevolg van interacties met andere geneesmiddelen. De potentieel belangrijke interacties met andere geneesmiddelen interacties zijn onder andere terug te vinden via <http://www.covid19-druginteractions.org/>. Daarnaast werkt apothekerskoepel KNMP aan medicatiebewaking rondom de interacties die nirmatrelvir/ritonavir kan hebben met andere geneesmiddelen.

Conclusie: Nirmatrelvir/ritonavir voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een zeer hoog risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19, gedefinieerd volgens de geldende richtlijnen van de beroepsgroepen. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo toegevoegd aan best ondersteunende zorg.

3.2 Beoordeling budgetimpact

Conclusie: Rekening houdend met aannames omtrent het aantal (symptomatische) besmettingen, het percentage mensen met een verhoogd risico op ernstige COVID-19 dat in aanmerking komt en de marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) bij COVID-19 gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €33,7 tot €74,3 miljoen in jaar 1 en €8,4 tot €74,3 miljoen in jaar 3.

Het Zorginstituut sluit niet uit dat in de praktijk ook patiënten met een minder hoog risico en/of patiënten met een positief veronderstelde serologiestatus, nirmatrelvir/ritonavir voorgeschreven zullen krijgen.

Het Zorginstituut benadrukt dat de aannames, berekeningen en uitkomsten in deze BIA uiterst onzeker zijn. Het is dan ook niet mogelijk om een scenario aan te wijzen die het meest realistisch wordt geacht.

3.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Nirmatrelvir/ritonavir kan op bijlage 1B worden geplaatst.

5 Literatuur

1. SmPC nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®). 2022.
2. Hammond J, Bao W and Simón-Campos A. Nirmatrelvir for Nonhospitalized Adults with Covid-19. Reply. *N Engl J Med* 2022; 387: 475-6.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport
nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor
behandeling van COVID-19 bij volwassenen
die geen aanvullende zuurstof nodig hebben
en een verhoogd risico lopen op progressie
naar ernstige COVID-19

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 10 oktober 2022
Status Definitief

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

Colofon

Zaaknummer	2022018020
Volgnummer	2022035872
Contactpersoon	Mevr. dr. 5.1.2e Waal, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) 5.1.2e @zinl.nl
Auteur(s)	mw. 5.1.2e
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1	Inleiding 9
1.1	Aanleiding 9
1.2	Achtergronden 10
2	Methode systematisch literatuuronderzoek 17
2.1	Vraagstelling 17
2.2	Zoekstrategie 18
2.3	Selectiecriteria 18
3	Resultaten 21
3.1	Resultaten literatuursearch 21
3.2	Kenmerken geïncludeerde studie 22
3.3	Gunstige effecten interventie 23
3.4	Ongunstige effecten 27
3.5	Ervaring 28
3.6	Toepasbaarheid 28
3.7	Gebruiksgemak 29
4	Eindbeoordeling 31
4.1	Bespreking relevante aspecten 31
4.2	Eindconclusie 32
5	Advies Farmacotherapeutisch Kompas 33
5.1	Oud advies 33
5.2	Nieuw advies 33

Bijlage 1: Zoekstrategie 35

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 37

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 39

Bijlage 4: Baseline tabel 41

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias 43

Bijlage 6: GRADE evidence profiel 45

Literatuur 47

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ARR	Absolute risicoreductie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body mass index
CFR	Case fatality rate
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COPD	Chronische obstructieve longziekte (Chronic obstructive pulmonary disease)
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CYP3A	Cytochroom P450, familie 3, subfamilie A
ECMO	extracorporele membraanoxygenatie, hartlongmachine
eGFR	Estimated Glomular Filtration Rate
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
HIV	Humaan immunodeficiëntievirus
HR	Hazard ratio
IC	Intensive care
ICS	Inhalatiecorticosteroiden
ITT	Intention-to-treat
MC	Medium care
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NICE	Nationale Intensive Care Evaluatie
NNT	Number Needed to Treat
NTvG	Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
RWE	Real-world evidence
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SWAB	Stichting Werkgroep Antibioticabeleid

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) bij de behandeling van COVID-19 bij volwassenen met een verhoogd risico op progressie naar ernstige COVID-19. Nirmatrelvir/ritonavir is daarbij vergeleken met placebo toegevoegd aan best ondersteunende zorg op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De werkzaamheid en veiligheid nirmatrelvir/ritonavir is onderzocht bij niet-gehospitaliseerde, symptomatische niet-gevaccineerde volwassen patiënten met COVID-19 die een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige ziekte (EPIC-HR studie). In deze studie werd een absolute risicoreductie van 5,6% (95% BI: -7,21 tot -4,03) waargenomen bij behandeling met nirmatrelvir/ritonavir op de primaire (gecombineerde) uitkomstmaat: ziekenhuisopname vanwege COVID-19 of sterfte ongeacht oorzaak.

Er bestaat echter grote onzekerheid over de extrapolatie van het absolute behandelingseffect naar de huidige situatie in de Coronapandemie, waarbij de omikronvariant dominant, en minder ziekmakend, is. Ten tijde van het uitvoeren van de EPIC-HR studie was de deltavariant dominant. Daarbij komt de patiëntenpopulatie in de klinische studie niet overeen met de huidige plaatsbepaling van de beroepsgroepen ten tijde van de omikronvariant: immuungecompromitteerde patiënten en patiënten met een sterk verhoogd risico op een ernstig beloop door comorbiditeit of klinische conditie zijn onder gerepresenteerd in de klinische studie. Hoewel patiënten ongevaccineerd waren in de EPIC-HR studie, had de helft van de patiënten SARS-CoV-2 antistoffen in hun bloed. Een subgroep analyse liet een significant verschil in absolute risicoreductie zien tussen seronegatieve en seropositieve patiënten: -10,25% tegenover slechts -1,34%. Observationale (*real-world evidence*) studies suggereren dat het relatieve behandelingseffect van nirmatrelvir/ritonavir niet verminderd is door de opkomst van de omikronvariant. Het effect wordt echter voornamelijk gezien bij hoog risicopatiënten.

De plaats in de behandeling van antivirale middelen is zeer sterk onderhevig aan verandering vanwege verschillende factoren waaronder de vaccinatiestatus en virulentie van SARS-CoV-2. Gezien de genoemde onzekerheden doen het NHG en de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) een plaatsbepaling van nirmatrelvir/ritonavir bij de behandeling van COVID-19 patiënten met een zeer hoog risico op een ernstig beloop. De specifieke patiëntengroep waar de beroepsgroepen een plaats zien voor behandeling met nirmatrelvir/ritonavir is smaller dan de geregistreerde indicatie en vergoedingsaanvraag.

Behandeling met nirmatrelvir/ritonavir dient binnen 5 dagen na het ontstaan van de klachten te worden opgestart. Er bestaat een risico op ernstige bijwerkingen als gevolg van interacties met andere geneesmiddelen. De potentieel belangrijke interacties met andere geneesmiddelen interacties zijn onder andere terug te vinden via <http://www.covid19-druginteractions.org/>.

Nirmatrelvir/ritonavir voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een zeer hoog risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19, zoals gedefinieerd volgens de geldende richtlijnen van de beroepsgroepen. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat nirmatrelvir/ritonavir een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo toegevoegd aan best ondersteunende zorg.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Medische Zorg en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 10 oktober 2022.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van nirmatrelvir/ritonavir bij de behandeling van COVID-19 bij volwassenen met een verhoogd risico op progressie naar ernstige COVID-19 t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®); filmomhulde tabletten met 150 mg nirmatrelvir en 100 mg ritonavir</i>
Geregistreeerde indicatie: ^[1] Voor de behandeling van coronavirusinfectie 2019 (COVID-19) bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19.
Claim van de registratiehouder: Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) heeft een therapeutische meerwaarde bij de behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19.
Doseringsadvies: ^[1] De aanbevolen dosering is 300 mg nirmatrelvir (twee tabletten van 150 mg) samen met 100 mg ritonavir (één tablet van 100 mg). De drie tabletten om de 12 uur tegelijk oraal innemen gedurende 5 dagen. Paxlovid® dient zo snel mogelijk te worden toegediend nadat de diagnose COVID-19 is gesteld en binnen 5 dagen na aanvang van de symptomen. Het wordt aanbevolen om de volledige behandelkuur van 5 dagen te voltooien, zelfs als de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen vanwege ernstige of kritieke COVID-19 na aanvang van de behandeling met Paxlovid®.
Samenstelling: ^[1] Elke roze filmomhulde tablet bevat 150 mg nirmatrelvir (in de SmPC vermeld als PF-07321332), elke witte filmomhulde tablet bevat 100 mg ritonavir.
Werkingsmechanisme: ^[1] Nirmatrelvir is een peptidomimetische remmer van de SARS-CoV-2-hoofdprotease (Mpro), ook wel 3C-like-protease (3CLpro) of nsp5-protease genoemd. Remming van de SARS-CoV-2-Mpro zorgt ervoor dat het eiwit geen polyproteïnevoorlopers kan verwerken, waardoor replicatie van het virus wordt voorkomen. Ritonavir remt het door CYP3A gemedieerde metabolisme van nirmatrelvir, waardoor verhoogde plasmaconcentraties van nirmatrelvir ontstaan.
Bijzonderheden: Paxlovid® betreft de combinatie van de nieuwe werkzame stof nirmatrelvir en het reeds geregistreeerde antiretrovirale middel ritonavir. De EMA heeft op 28 januari 2022 een voorwaardelijke markttoelating afgegeven voor het geneesmiddel. Het ministerie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport neemt deel aan de Europese gezamenlijke inkoop van Paxlovid®.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

COVID-19 is de ziekte die wordt veroorzaakt door het coronavirus SARS (severe acute respiratory syndrome)-CoV (coronavirus)-2 (SARS-CoV-2) en is van mens op mens overdraagbaar. Het virus wordt waarschijnlijk, zoals andere coronavirussen, met name overgedragen via druppels die vrijkomen uit de neus- en keelholte (druppeltransmissie) binnen een afstand van 1,5 meter.^[2] De incubatietijd is 2 tot 14 dagen (gemiddeld 3 tot 4 dagen bij de omikronvariant).^[3]

1.2.2 Symptomen en ernst

Een groot deel van de patiënten met COVID-19 presenteert zich met ≥ 1 van de volgende klachten: hoesten, koorts/verhoging, verkoudheidsklachten (loopneus, neusverkoudheid, niezen en keelpijn), benauwdheid/kortademigheid, plotseling verlies van smaak (dysgeusie/ageusie) of reuk (hyposmie/anosmie). Daarnaast wordt een grote verscheidenheid aan andere klachten gemeld.^[2]

De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) maakt voor het te starten empirische beleid bij COVID-19 onderscheid tussen milde, matig ernstige en zeer ernstige COVID-19 volgens de volgende definities:

- mild: geen opname-indicatie, geen extra zuurstofbehoefte;
- matig ernstig: opname-indicatie verpleegafdeling en extra zuurstoftoediening noodzakelijk;
- zeer ernstig: opname-indicatie MC (medium care) of IC (intensive care), beademing of ECMO (extracorporele membraanoxygenatie, hartlongmachine) noodzakelijk.^[4]

In de NHG-Standaard worden risicogroepen gedefinieerd met een verhoogde kans op een ernstig beloop.^[2] De belangrijkste risicofactor voor een gecompliceerd beloop is leeftijd. Met name bij patiënten >70 jaar loopt het risico op een gecompliceerd beloop (sterk) op. Bij mannen is het risico doorgaans hoger dan bij vrouwen. Ook comorbiditeit speelt een belangrijke rol. Hoe kwetsbaarder iemand is, hoe hoger de kans op een gecompliceerd beloop. Kwetsbaarheid neemt in het algemeen toe bij hogere leeftijd en met meer/ernstige comorbiditeit.

Comorbiditeit met een duidelijk verhoogd risico op een gecompliceerd beloop:

- Sterk verminderde afweer, zoals na een recente beenmergtransplantatie of tijdens chemotherapie
- (Ernstige) chronische nierschade
- Hartfalen

Comorbiditeit met een relevant verhoogd risico:

- Hart- en vaatziekten, anders dan hartfalen
- Diabetes mellitus
- COPD
- Verminderde afweer, zoals actieve behandeling tegen kanker, niet al in de eerste groep (sterk verminderde afweer)
- Levercirrose
- Morbide obesitas (arbitrair, BMI >40)

Het RIVM definieert tevens risicogroepen met een grotere kans op een ernstig beloop van COVID-19. Het RIVM geeft aan dat een groot deel van de Nederlandse bevolking inmiddels is gevaccineerd tegen COVID-19. Vaccinatie beschermt vooral tegen ernstige ziekte. Er worden twee groepen met groter risico op ernstig beloop van de ziekte COVID-19 omschreven. De eerste groep betreft mensen die behoren

tot een risicogroep door hoge leeftijd of onderliggende aandoening, vooral als ze niet gevaccineerd zijn:

- Mensen ouder dan 70 jaar Zij hebben een verhoogd risico op ernstig beloop van COVID-19. Dat blijkt uit internationaal onderzoek. Bij ouderen loopt de bescherming door vaccinatie wat sneller terug. Voor deze mensen gelden daarom aanvullende adviezen om besmetting te voorkomen.
- Volwassenen (ouder dan 18 jaar) met onderliggende ziekten. Het gaat om (één van) de volgende aandoeningen:
 - o Mensen met chronische luchtweg- of longproblemen die onder behandeling van een longarts zijn.
 - o Chronische hartpatiënten die daardoor in aanmerking komen voor een griepvaccinatie.
 - o Mensen met diabetes die slecht ingesteld zijn en/of met complicaties.
 - o Mensen met een nierziekte die moeten dialyseren of wachten op een niertransplantatie.
 - o Mensen met een verminderde weerstand tegen infecties doordat zij medicijnen gebruiken voor een auto-immuunziekte en mensen die een orgaan of stamceltransplantatie hebben ondergaan. Mensen die een bloedziekte hebben. Mensen met een verminderde weerstand doordat ze weerstand verlagende medicijnen nemen. Kankerpatiënten tijdens of binnen 3 maanden na chemotherapie en/of bestraling. Mensen met ernstige afweerstoornissen waarvoor zij behandeling nodig hebben van een arts. Mensen die geen milt hebben, of een milt die niet functioneert, lopen geen extra risico op ernstige COVID-19, maar wel op een mogelijke (secundaire) infectie met pneumokokken.
 - o Mensen met een hiv (humaan immunodeficientievirus)-infectie die (nog) niet onder behandeling zijn van een arts of met een hivinfectie met een CD4 (cluster of differentiation 4) cluster of differentiation 4 getal onder <200/mm². Mensen met ernstige leverziekte.
 - o Mensen met zeer ernstig overgewicht.
 - o Mensen met het syndroom van Down.

De tweede risicogroep betreft mensen met ernstige afweerstoornissen (immuungecompromitteerden) bij wie de vaccinatie onvoldoende werkzaam kan zijn. Deze mensen hebben van hun behandelend specialist een uitnodiging voor een extra (derde) vaccinatie. Daarna krijgen ze ook nog een boosterprik.^[5]

Van infecties met de omikronvariant is bekend dat deze minder vaak tot ernstige ziekte leiden. De meest gerapporteerde eerste symptomen van COVID-19 veroorzaakt door de omikronvariant zijn hoesten, keelpijn, hoofdpijn, vermoeidheid, spierpijn en koorts. Anosmie en ageusie worden minder vaak gemeld.^[3]

1.2.3

Prevalentie en incidentie

Sinds de introductie van het SARS-CoV-2-virus is het continu aanwezig in Nederland. Afhankelijk van het seizoen, bestrijdingsmaatregelen (zoals vaccinatie) en de aanwezigheid van nieuwe, meer (of minder) besmettelijke varianten worden fluctuaties gezien in de epidemiologie.^[3]

Sterftecijfer

In verschillende studies wordt de mondiale *case fatality rate* (CFR) berekend op 2,5% tot 4,2%. De samenstelling van een populatie (leeftijd, geslacht, comorbiditeit), kwaliteit en toegankelijkheid van zorg en testbeleid zijn onder

andere van invloed op deze cijfers.^[2] Er is een significant verschil in CFR bij verschillende leeftijdsgroepen. Gebaseerd op cijfers uit Duitsland was deze in de periode van 6 juli – 6 september 2020 voor 35 tot 59-jarigen 1%, voor 60 tot 79-jarigen 2%, en voor 80-plussers 11%.^[3]

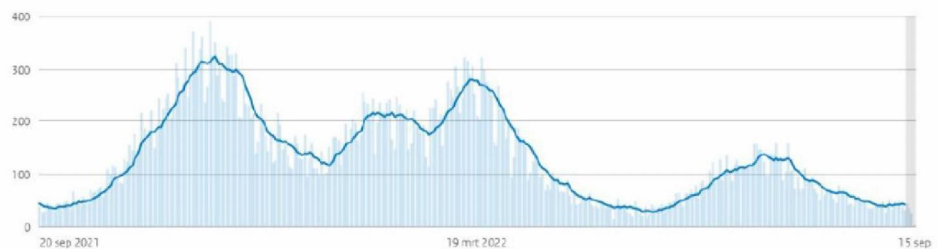
In de loop van de pandemie nam de CFR globaal af. Vaccinatie is hierop van grote invloed. In een studie die de top-20 landen met de hoogste vaccinatiegraad vergeleek met de rest van de wereld, was de gemiddelde CFR in de landen met een hoge vaccinatiegraad 1,83 (95% BI: 1,24 tot 2,42) en voor de rest van de wereld 2,32 (95% BI: 1,86 tot 2,79) over de periode januari 2021 – januari 2022. Ook de opkomst van de omikronvariant is van invloed op de CFR. Grote studies ontbreken, maar volgens eerste schattingen zakte de CFR in Zuid-Afrika, waar omikron voor het eerst gedetecteerd werd, naar 0,7%.^[3]

Incidentie ziekenhuisopnames COVID-19

De invloed van SARS-CoV-2 op het risico op ziekenhuisopnames en overlijden is afhankelijk van verschillende met elkaar samenhangende variabelen. Belangrijke variabelen zijn de besmettelijkheid van de dominante virusvariant, de mate van ziekmakendheid van de betreffende virusvariant en de hoeveelheid circulerend virus. Deze variabelen (b.v. circulatie van het virus) worden weer beïnvloed door de mate van instelling (en naleving) van virusoverdracht-beperkende maatregelen zoals vaccinatie(graad) en het seizoen. Patiëntkarakteristieken hebben tevens invloed op de ernst van het verloop van een besmetting, zoals leeftijd (zie figuur 2) en overgewicht.

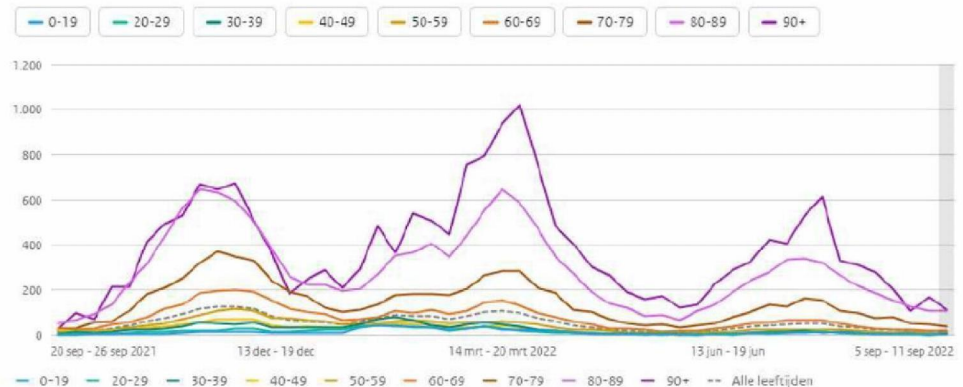
De figuren 1 tot 3 tonen de incidentie van het aantal ziekenhuisopnames en sterfgevallen per dag van patiënten met een SARS-CoV-2 besmetting tussen september 2021 – september 2022 in Nederland. Op dit moment (eind september – begin oktober 2022) is er sprake van een relatief laag risico op ziekenhuisopnames of sterfte t.o.v. eerder dit jaar wat samenhangt met bovengenoemde variabelen.

Omdat de besmettelijkheid en ziekmakendheid van toekomstige virusvarianten onzeker is, evenals het effect van vaccinatie/vaccinatiegraad, bestaat onzekerheid over de incidentie van ziekenhuisopnames en sterfte in de toekomst.



Figuur 1. Aantal nieuwe patiënten met een SARS-CoV-2 besmetting per dag in Nederlandse ziekenhuizen (inclusief rechtstreekse IC-opnames) tussen september 2021 en september 2022. Bron: NICE via RIVM ([Ziekenhuisopnames](#) | [Coronadashboard](#) | [Rijksoverheid.nl](#))

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022



Figuur 2. Aantal nieuwe ziekenhuisopnames van patiënten met een SARS-CoV-2 besmetting in een bepaalde leeftijdsgroep, per 1.000.000 personen van die leeftijdsgroep. De grafiek toont de weektotalen van de opnames die in die week hebben plaatsgevonden tussen september 2021 tot september 2022. Bron: NICE via RIVM ([Ziekenhuisopnames](#) | [Coronadashboard](#) | [Rijksoverheid.nl](#))



Figuur 3. Aantal patiënten met een SARS-CoV-2 besmetting die zijn overleden, uitgedrukt in aantal overleden patiënten per dag (lichtblauw) en het zevendaags gemiddelde tussen september 2021 en september 2022. Bron: RIVM ([Sterfte](#) | [Coronadashboard](#) | [Rijksoverheid.nl](#))

1.2.4

Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)-Standaard COVID-19 (2022)^[2]

De NHG-Standaard COVID-19 omvat richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van COVID-19 in de acute fase. De acute fase duurt tot ongeveer 4 weken vanaf start van de klachten.

Er wordt aanbevolen geen middelen voor te schrijven waarvan de werkzaamheid (nog) niet is aangetoond. Hieronder vallen de volgende middelen: hydroxychloroquine, ivermectine, vitamine C en vitamine D.

Inhalatiecorticosteroiden

De NHG-Standaard geeft aan dat er een beperkt effect is van inhalatie met corticosteroiden bij COVID-19,^[6] waarbij de volgende aanbeveling wordt gedaan: overweeg inhalatiecorticosteroiden voor te schrijven bij COVID-19-patiënten die contact opnemen met de huisarts vanwege klachten die <14 dagen bestaan en hoog risico hebben op een ernstig beloop (≥ 65 jaar of 50-64 jaar met comorbiditeit). De doelgroep zijn patiënten die niet (volledig) gevaccineerd zijn en gevaccineerde patiënten waarbij wordt verondersteld dat ze 'non-responder' zijn. De gevaccineerde

patiënten met een goede afweerrespons zullen bij een doorbraakinfectie meestal milde klachten hebben, waarvan zij ook zonder gebruik van ICS vlot zullen herstellen. Voor deze groep geldt de aanbeveling om ICS te overwegen daarom alleen als zij matig-ernstige klachten ontwikkelen. Hierbij dient vermeld te worden dat dit een zwakke aanbeveling betreft omdat het bewijs voor een effect op ziekenhuisopname/overlijden niet is aangetoond/onzeker is (lage kwaliteit van bewijs). In de cijfers van de GIP-databank is geen stijging in het gebruik van het inhalatiecorticosteroid budesonide te zien in de afgelopen 2 jaar dus momenteel wordt dit waarschijnlijk nauwelijks gebruikt voor het voorkomen van ernstige COVID-19.^[7]

Orale antivirale middelen

Het NHG beveelt behandeling met nirmatrelvir/ritonavir niet aan bij patiënten met COVID-19, met uitzondering van de hieronder genoemde groepen patiënten.

Patiënten met een sterk verhoogd risico op een ernstig beloop

- Overweeg nirmatrelvir/ritonavir alleen bij de zeer kleine groep niet-zwangere volwassen patiënten met een sterk verhoogd risico op een ernstig beloop, die contact opnemen met de huisarts vanwege klachten die ≤ 5 dagen bestaan, EN die:
 - o een ernstig verminderde afweer hebben en onder behandeling zijn bij een medisch specialist, ongeacht vaccinatiestatus (bijvoorbeeld patiënten met een tekort aan afweerstoffen of na een orgaantransplantatie, zie [SWAB-richtlijn](#); vaak zal het voorschrijven van nirmatrelvir/ritonavir bij deze groep via de behandelend specialist gaan).
 - OF
 - o verondersteld SARS-CoV-2-naïef zijn (ongevaccineerd en COVID-19 niet doorgemaakt) EN een sterk verhoogd risico hebben op een ernstig beloop door comorbiditeit of klinische conditie (bijvoorbeeld kwetsbare ouderen of patiënten met een ernstige cardiale of pulmonale aandoening)
- Overleg laagdrempelig met de internist of longarts en verwijs zo nodig voor eventuele diagnostiek (naar antistoffen) en/of behandeling.
- Overleg, indien er een indicatie voor nirmatrelvir/ritonavir is, laagdrempelig met de apotheker en/of de internist of longarts in verband met de vele interacties. Neem de relevante interacties en de risicofactoren voor een ernstig beloop mee in de afweging om nirmatrelvir/ritonavir voor te schrijven.
- Bespreek de voor- en nadelen met de patiënt: de combinatie nirmatrelvir/ritonavir verlaagt mogelijk de kans op ziekenhuisopname of overlijden; nadelen zijn bijwerkingen zoals dysgeusie (smaakstoornis) en misselijkheid, de zeer beperkte gegevens over de veiligheid en de potentieel ernstige interacties met andere medicijnen.

Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) Leidraad Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2) (2022)^[4]

De SWAB-leidraad richt zich op antivirale en immuunmodulerende therapie. De behandelopties zijn afhankelijk van de ernst van de ziekte. Bij milde ziekte (geen opname-indicatie en geen extra zuurstofbehoefte) geldt bij patiënten zonder risicofactoren op ernstig beloop van COVID-19 dat er geen medicamenteuze behandeling wordt geadviseerd. Bij patiënten met risicofactoren op ernstig beloop worden een aantal aanbevelingen over medicamenteuze behandeling gegeven:

- Inhalatiecorticosteroiden: verwijzing naar de NHG-Standaard, waarbij wordt aangegeven dat de behandeling van 14 dagen veilig is, maar de *number*

needed to treat (NNT) is hoog. Het effect op harde eindpunten zoals mortaliteit is bij de groep van ambulante patiënten moeilijk te onderzoeken vanwege de benodigde grote patiënten aantallen;

- Zo nodig, op individuele basis monoklonale antistoffen bij antistof-negatieve patiënten. Echter, vanwege de sterk verminderde gevoeligheid van monoklonale antistoffen tegen de omikronvariant, wordt het gebruik van deze middelen niet langer aanbevolen;
- Zo nodig, op individuele basis orale antivirale middelen: de enige optie die hier wordt geadviseerd is nirmatrelvir/ritonavir. Andere antivirale middelen worden om verscheidene redenen niet geadviseerd.

Orale antivirale middelen

Volgens de SWAB-leidraad kan behandeling met nirmatrelvir/ritonavir overwogen worden bij patiënten met een zeer hoog risico op een ernstig beloop, indien zij maximaal 5 dagen klachten hebben en mits potentieel gevaarlijke interacties voorkomen kunnen worden. Een van de factoren die meegewogen kan worden in de keuze om wel te behandelen is het ontbreken van antistoffen tegen SARS-CoV-2. Het gaat om patiënten met een ernstige afweerstoornis die onder behandeling zijn bij een medisch specialist:

- Na orgaantransplantatie;
- Na beenmerg- of stamceltransplantatie (autoloog of allogeen)*;
- Patiënten die behandeling voor een kwaadaardige hematologische aandoening ondergaan of recent hebben ondergaan, waaronder CAR-T-cel therapie*;
- Alle patiënten met een hematologische maligniteit waarvan bekend is dat dit geassocieerd is met ernstige immunodeficiëntie (bijv. chronische lymfatische leukemie, multiple myeloom, ziekte van Waldenström)*;
- Alle kankerpatiënten (solide tumoren) die minder dan 3 maanden voor hun COVID-19 vaccinaties chemotherapie en/of immune checkpoint inhibitors toegediend kregen;
- Personen met primaire immunodeficiëntie waarbij hun specialist dat geïndiceerd vindt (volgens gedefinieerde lijst met indicaties door de Nederlandse Internisten Vereniging);
- Patiënten die behandeld worden met de volgende immunosuppressiva:
 - o B-cel depletende medicatie: anti-CD20 therapie, zoals Rituximab, Ocrelizumab;
 - o Sterk lymfopenie-inducerende medicatie: fingolimod (of soortgelijke S1P agonisten),
 - o cyclofosfamide (zowel pulsen als hoog oraal);
 - o Mycofenolaat mofetil in combinatie met langdurig gebruik van 1 of meerdere andere immunosuppressiva.

* indien hiervoor onder behandeling of in de afgelopen 2 jaar hiervoor onder behandeling geweest.

In verband met een contra-indicatie voor nirmatrelvir/ritonavir bij een slechte nierfunctie zijn nierpatiënten met een eGFR < 30 ml/min én immunosuppressiva, en dialysepatiënten, niet opgenomen in deze lijst. Naast het advies voor het gebruik bij bovenstaande patiëntengroepen, kan het gebruik van nirmatrelvir/ritonavir ook overwogen worden bij patiënten met een sterk verhoogd risico op een ernstig beloop volgens de NHG-Standaard COVID-19.

Voorgestelde plaats in de behandeling

Het NHG doet een plaatsbepaling van nirmatrelvir/ritonavir bij de zeer kleine groep niet-zwangere volwassen patiënten die verondersteld SARS-CoV-2-naïef zijn (ongevaccineerd en COVID-19 niet doorgemaakt) en een sterk verhoogd risico

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

hebben op een ernstig beloop door comorbiditeit of klinische conditie (bijvoorbeeld kwetsbare ouderen of patiënten met een ernstige cardiale of pulmonale aandoening). De SWAB doet een plaatsbepaling van nirmatrelvir/ritonavir bij de behandeling van COVID-19 patiënten met een zeer hoog risico op een ernstig beloop. Dit betreft een populatie van patiënten met een ernstig verminderde afweer die onder behandeling zijn bij een medisch specialist; ongeacht vaccinatiestatus. De plaats in de behandeling van antivirale middelen is onderhevig aan verandering vanwege verschillende factoren waaronder de vaccinatiestatus en virulentie van SARS-CoV-2. De SWAB-leidraad vermeldt dat nirmatrelvir/ritonavir in een setting met een milde virusvariant en in een gevaccineerde populatie, de NNT om 1 ziekenhuisopname te voorkomen waarschijnlijk hoger zal zijn dan wat in de klinische studie naar voren kwam.^[8]

De specifieke patiëntengroep waar het NHG en de SWAB een plaats zien voor behandeling met nirmatrelvir/ritonavir is smaller dan de geregistreerde indicatie en vergoedingsaanvraag.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) bij COVID-19 bij volwassenen met een verhoogd risico op progressie naar ernstige COVID-19 vergeleken met placebo toegevoegd aan best ondersteunende zorg?

2.1.1 PICO

Tabel 1. PICO

Patiëntenpopulatie	COVID-19 patiënten die geen aanvullende zuurstof nodig hebben met een <u>zeer</u> hoog risico op een ernstig beloop*
Interventie	Nirmatrelvir/ritonavir toegevoegd aan best ondersteunende zorg
Controle-interventie	Placebo toegevoegd aan best ondersteunende zorg
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ziekenhuisopname of zuurstofbehoefte vanwege COVID-19 - Sterfte ongeacht oorzaak <p>Ongunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten - Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Het aantal dagen tussen expositie en ontwikkeling van klachten varieert tussen de 2 en 14 dagen (gemiddeld 3 tot 4 dagen) en 99% van de personen ontwikkelt binnen 14 dagen klachten. ^[3] Globaal kan 14 tot 21 dagen worden aangehouden voor besmettelijke ziekte, maar de spreiding is groot. ^[9] Een follow-up van tenminste 21 dagen is daarom gewenst.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat de optimaal passende studieopzet een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (RCT) is. Blinding van de patiënt en behandelaar zijn mogelijk. Uitkomsten worden bij voorkeur beoordeeld door een onafhankelijke effectbeoordelaar.

* Gedefinieerd volgens de NHG-Standaard als een zeer kleine groep niet-zwangere volwassen patiënten die verondersteld SARS-CoV-2-naïef zijn en een sterk verhoogd risico hebben op een ernstig beloop door comorbiditeit of klinische conditie^[2] of de SWAB-leidraad als een populatie van patiënten met een ernstig verminderde afweer die onder behandeling zijn bij een medisch specialist; ongeacht vaccinatiestatus.^[4]

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Ziekenhuisopname of zuurstofbehoefte vanwege COVID-19

Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is het voorkomen van ziekenhuisopname of zuurstofbehoefte vanwege een COVID-19 infectie. In de totstandkoming en methoden van de NHG-Standaard COVID-19 wordt aangegeven dat bij het beoordelen van het (klinisch relevante) verschil in effecten tussen

interventies bij voorkeur wordt gelet op absolute verschillen (indien deze gegevens beschikbaar zijn).^[10]

Klinische relevantiegrens: de NHG-werkgroep definieert een absolute daling van 3% als klinisch relevant verschil. Het Zorginstituut neemt tevens het relatieve effect mee en hanteert bij een relatief risico de *default* grenswaarden 0,75 en 1,25.

Sterfte ongeacht oorzaak

Sterfte ongeacht de oorzaak wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: de NHG-werkgroep definieert een absolute daling in sterfte van 1% als klinisch relevant verschil.

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

Incidentie van ernstige interventie-gerelateerde bijwerkingen is een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van interventie gerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten.

Klinische relevantiegrens: de NHG-werkgroep definieert een relatief risico van $>1,25$ voor bijwerkingen als klinisch relevante toename. De NHG-Standaard doet geen uitspraak over de ernst van de bijwerkingen.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in september 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over nirmatrelvir/ritonavir en placebo bij COVID-19 bij volwassenen met een verhoogd risico op progressie naar ernstige COVID-19. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek met placebo bij volwassen COVID-19 patiënten die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19;
- Engelstalige artikelen.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

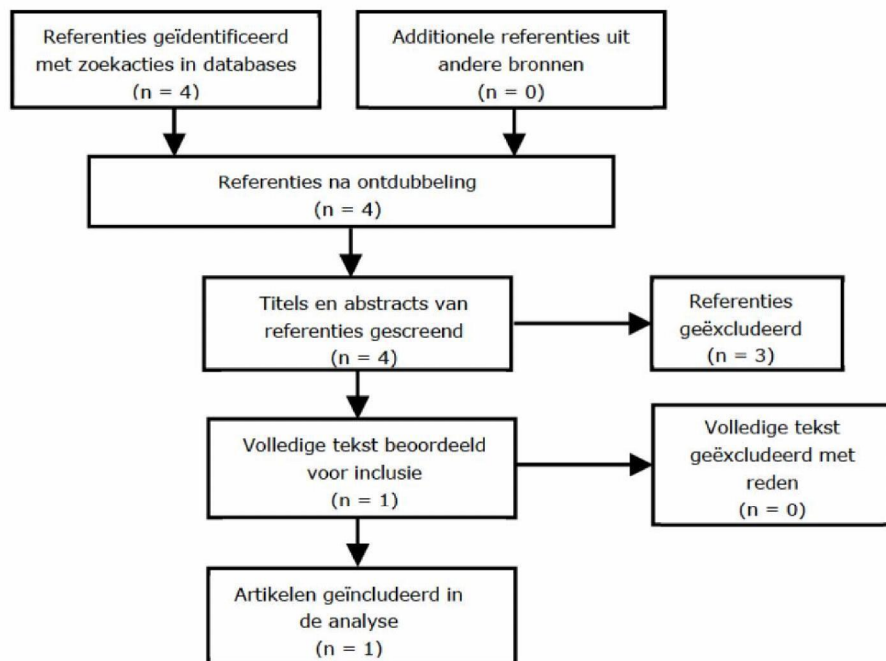
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen;
- Beschouwende artikelen (expert opinies, niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 4 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Er is één studie geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

- Een publicatie van Hammond et al. waarin nirmatrelvir/ritonavir werd vergeleken met placebo bij niet-gevaccineerde volwassen COVID-19 patiënten met een verhoogd risico op progressie naar ernstige COVID-19 (EPIC-HR studie).^[8]

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**.

De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 3**.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studie

De werkzaamheid en veiligheid nirmatrelvir/ritonavir is onderzocht in een fase II/III dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij niet-gehospitaliseerde, symptomatische volwassen patiënten met COVID-19 die een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige ziekte (EPIC-HR studie).^[8] Patiënten konden geïncludeerd worden bij een leeftijd van 18 jaar of ouder, een bevestigde SARS-CoV-2 infectie waarbij de tijd sinds het starten van de symptomen 5 dagen of minder diende te zijn voorafgaand aan randomisatie en tenminste één symptoom van COVID-19 op de dag van randomisatie, en tenminste één kenmerk of comorbiditeit die geassocieerd is met een verhoogd risico op progressie naar ernstige COVID-19. Het betrof de aanwezigheid van de volgende kenmerken/comorbiditeiten: leeftijd van ≥ 60 jaar; BMI > 25 kg/m²; roken; immunosuppressieve ziekte (waaronder HIV-infectie met CD4-celtelling < 200 mm³ en VL < 400 kopieën/ml) of langdurige iatrogene immunosuppressie; chronische long, cardiovasculaire, nier, of sikkelcelziekte; hypertensie; diabetes; kanker; neurologische ontwikkelingsstoornissen of andere medisch complexe aandoeningen; of medisch-gerelateerde technologische afhankelijkheid. Belangrijke exclusiecriteria waren een eerder bevestigde SARS-CoV-2 infectie of ziekenhuisopname voor COVID-19, verwachte behoefte aan ziekenhuisopname binnen 48 uur na randomisatie, en een eerdere ontvangst van herstellend COVID-19 plasma of SARS-CoV-2 vaccin.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met nirmatrelvir en ritonavir of overeenkomende placebo elke 12 uur gedurende 5 dagen (10 doses in totaal). De randomisatie was gestratificeerd naar geografische regio en naar ontvangst of verwachte behoefte (op basis van de behandelaar) aan COVID-19 monoklonale antistoffen.

Het primaire eindpunt van de studie was een gecombineerde uitkomstmaat; het percentage patiënten dat werd opgenomen in het ziekenhuis vanwege COVID-19 of sterfte ongeacht oorzaak tot aan dag 28. Deze uitkomstmaat werd bepaald in een *modified intention-to-treat* (mITT) populatie, waarin alleen patiënten werden meegenomen die de behandeling startten binnen 3 dagen na het ontstaan van symptomen van COVID-19 en waarin patiënten werden geëxcludeerd die bij randomisatie monoklonale antistoffen hadden ontvangen of verwacht werden te ontvangen. Dit eindpunt werd tevens geanalyseerd in de analysepopulatie van patiënten waarbij patiënten binnen 5 dagen na het ontstaan van symptomen van COVID-19 waren gestart met de behandeling (beschouwd als belangrijke secundaire uitkomstmaat). Eindpunten met betrekking tot veiligheid werden beoordeeld tot aan dag 34 in de veiligheidspopulatie die tenminste 1 dosis van nirmatrelvir/ritonavir of placebo ontvingen.

In totaal werden 2246 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met nirmatrelvir/ritonavir (N=1120) of placebo (N=1126). De patiëntkarakteristieken waren gelijk verdeeld over de twee behandelarmen. De meest voorkomende vooraf gespecificeerde kenmerken of comorbiditeiten geassocieerd met een verhoogd risico op progressie naar ernstige COVID-19 op baseline waren een BMI van 25 of hoger (1807 patiënten [80,5%]), roken (867 [39,0%]), en hypertensie (739 [32,9%]); 1370 patiënten (61,0%) hadden twee of meer van deze kenmerken of comorbiditeiten.

Bijlage 4 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studie.

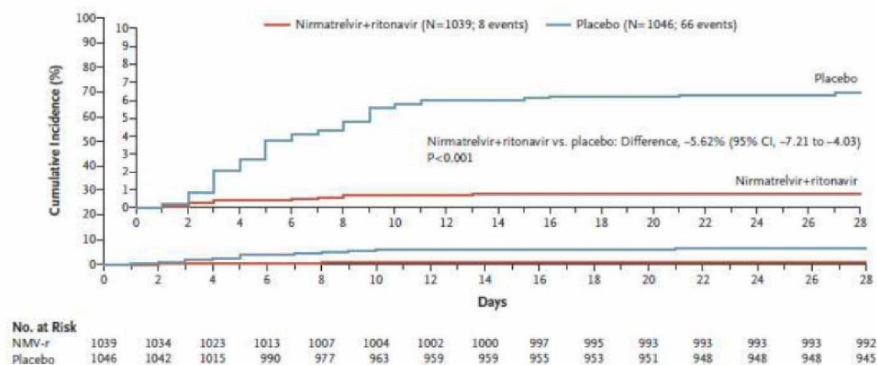
3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in **bijlage 5**. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (**bijlage 6**). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de *GRADE* methode. Bij *GRADE* wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Ziekenhuisopname vanwege COVID-19 en sterfte ongeacht oorzaak

In de publicatie van Hammond et al. is het geschatte absolute verschil (op basis van Kaplan-Meier) berekend op basis van de primaire uitkomstmaat waarbij zowel ziekenhuisopname vanwege COVID-19 als sterfte ongeacht oorzaak is meegenomen. In de analysepopulatie van patiënten die binnen 5 dagen na het ontstaan van symptomen van COVID-19 begonnen met behandeling met nirmatrelvir/ritonavir was het geschatte percentage patiënten met een event 0,78% (95% BI: 0,39 tot 1,56) ten opzichte van 6,40% (95% BI: 5,06 tot 8,08) in de placebo groep. Het geschatte absolute verschil tussen de interventie- en placeboarm op basis van Kaplan-Meier was -5,62% (95% BI: -7,21 tot -4,03; figuur 4). Dit absolute verschil vertaalt zich in een *number needed to treat* van 18. Vanuit de Kaplan-Meier schatting van het absolute verschil kan tevens een relatief effect worden geschat door middel van Feller's methode.^[11] Het berekende relatieve risico (RR) is 0,12 (95% BI: 0,00 tot 0,22). Voor deze gecombineerde uitkomstmaat is geen klinische relevantiegrens gedefinieerd, maar het voldoet aan de (default) klinische relevantiegrens van 0,75.



Figuur 4. Ziekenhuisopname vanwege COVID-19 of sterfte ongeacht doodsoorzaak tot aan dag 28 bij patiënten die behandeld werden binnen 5 dagen na het ontstaan van symptomen van COVID-19. Bron: Hammond et al.^[8]

In de EPIC-HR studie werden ongevaccineerde COVID-19 patiënten geïncludeerd. Echter bleek bij baseline metingen dat 51,9% van de patiënten in de interventiearm en 50,4% van de patiënten in de placeboarm seropositief was voor SARS-CoV-2. De analyse naar baseline SARS-CoV-2 serologie status liet een significant verschil zien tussen seronegatieve en seropositieve patiënten. Het geschatte absolute verschil in

ziekenhuisopname vanwege COVID-19 of sterfte ongeacht oorzaak in patiënten die binnen 5 dagen na het ontstaan van symptomen van COVID-19 begonnen met de behandeling op basis van Kaplan-Meier was -10,25% (95% BI: -13,28 tot -7,21) bij seronegatieve patiënten. Het geschatte absolute verschil in seropositieve patiënten was slechts -1,34% (95% BI: -2,45 tot -0,23). Op basis van deze absolute verschillen kan berekend worden dat de NNT in seronegatieve patiënten 10 is en in seropositieve patiënten 75.

Voor de afzonderlijke uitkomstmaten heeft het NHG gesteld dat een absolute reductie van 3% in ziekenhuisopname vanwege COVID-19 en een absolute reductie van 1% in sterfte klinisch relevant is. De gecombineerde uitkomstmaat in de studie in de totale studiepopulatie voldoet aan de MCID van 3%. De absolute reductie in seropositieve patiënten voldoet niet aan deze klinische relevantiegrens. Naast het absolute risico is tevens gekeken naar het relatieve risico. Dit is niet alleen vanwege het ontbreken van een klinische relevantiegrens voor de gecombineerde uitkomstmaat; ook in de uitwerking van de 'afzonderlijke' uitkomstmaten wordt uitgegaan van zowel het absolute als relatieve risico. Het absolute risico wordt beïnvloed door het achtergrondrisico dat wordt beïnvloed door de besmettelijkheid en ziekmakendheid van het SARS-CoV-2 virus. Daarbij komt de patiëntenpopulatie in de EPIC-HR studie ten tijde van de dominantie van de deltavariant niet overeen met de huidige plaatsbepaling van de beroepsgroepen ten tijde van de omikronvariant: immuungecompromitteerde patiënten zijn onder gerepresenteerd in de klinische studie. Er is dus sprake van indirect bewijs.

Gradeconclusie: Nirmatrelvir/ritonavir resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit vanwege indirect bewijs) in een klinisch relevante verlaging van de primaire (gecombineerde) uitkomstmaat: het aantal ziekenhuisopnames vanwege COVID-19 of sterfte ongeacht oorzaak, bij seronegatieve COVID-19 patiënten.

Ziekenhuisopname vanwege COVID-19

In de analysepopulatie van patiënten die binnen 5 dagen na het ontstaan van symptomen van COVID-19 begonnen met behandeling met nirmatrelvir/ritonavir werden 8 van de 1039 patiënten (0,8%) opgenomen in het ziekenhuis vanwege COVID-19 tot aan dag 28 ten opzichte van 65 van de 1046 (6,2%) in de placebo groep. Het bijbehorende relatieve risico is 0,12 (95% BI: 0,06 tot 0,26). Het absolute verschil tussen de interventie- en placeboarm is 5,4% en voldoet daarmee aan de klinische relevantiegrens van een absoluut verschil van 3%.

Subgroep analyses naar serologie status voor de uitkomstmaat ziekenhuisopname vanwege COVID-19 zijn beschreven in de EPAR. In de subgroep van seronegatieve patiënten die behandeld werden met nirmatrelvir/ritonavir werden 7 van de 487 patiënten (1,4%) opgenomen in het ziekenhuis vanwege COVID-19 tot aan dag 28 ten opzichte van 57 van de 505 patiënten (11,3%) in de placeboarm. In de seropositieve patiënten betrof dit 1 van de 540 patiënten (0,2%) in de interventiearm en 8 van de 528 patiënten (1,5%) in de placeboarm. Het absolute verschil tussen de interventie- en placeboarm is 9,9% in seronegatieve patiënten en 1,3% in seropositieve patiënten. Het absolute verschil in seronegatieve patiënten voldoet daarmee aan de klinische relevantiegrens van een absoluut verschil van 2%.

Gradeconclusie: Nirmatrelvir/ritonavir resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit vanwege indirect bewijs) in een klinisch relevante verlaging van het aantal ziekenhuisopnames vanwege COVID-19, bij seronegatieve COVID-19 patiënten.

Sterfte ongeacht oorzaak

In de placeboarm overleden 12 van de 1046 patiënten (1,2%), waarvan 11

patiënten reeds opgenomen waren in het ziekenhuis vanwege COVID-19. Er overleden geen patiënten die behandeld werden met nirmatrelvir/ritonavir (0 van de 1039 patiënten). Het relatieve risico is 0,04 (95% BI: 0,00 tot 0,68). Het absolute verschil van 1,2% tussen de behandelarmen voldoet aan de klinische relevantiegrens voor een absoluut verschil van 1%. Van de 12 overleden patiënten hadden 11 een seronegatieve serologie status bij baseline; er is geen klinisch relevant verschil in sterfte in seropositive patiënten. Er is echter wel sprake van een zeer laag aantal sterftegevallen in beide behandelarmen, waarbij een kleine verandering in events kan leiden tot een andere uitkomst.

Gradeconclusie: Nirmatrelvir/ritonavir heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit vanwege indirect bewijs) een klinisch relevant effect op sterfte, bij seronegatieve COVID-19 patiënten.

3.3.1

Overige overwegingen

De klinische studie naar het effect van nirmatrelvir/ritonavir is verricht bij ongevaccineerde patiënten ten tijde van de dominantie van de deltavariant. Dit leidt ertoe dat er grote onzekerheid bestaat over de extrapolatie van het studie-effect naar de huidige situatie in de COVID-19 pandemie waarin de omikronvariant dominant is. In een publicatie in het NTvG waarin vooruit wordt geblikt op COVID-19 vaccinatie en -behandeling, wordt benoemd dat hoewel een verlies aan antivirale effectiviteit niet direct voor de hand ligt, de plaatsbepaling van antivirale middelen hierdoor wel wordt beïnvloed.^[12] Omdat de infectie door de omikronvariant milder verloopt, neemt ook de NNT voor ziekenhuisopname of overlijden toe. Deze getallen lopen in ieder geval in de vele tientallen patiënten als men uit zou gaan van de oorspronkelijke risicogroepen zoals deze in de gerandomiseerde studie waren geselecteerd. Ook de SWAB leidraad vermeldt dat voor behandeling met nirmatrelvir/ritonavir in een setting met een milde virusvariant en in een gevaccineerde populatie, de NNT om 1 ziekenhuisopname te voorkomen hoger zal zijn dan wat in de klinische studie naar voren kwam.^[8] Om deze reden beveelt de SWAB dan ook niet aan om alle patiënten met een verhoogd risico op een ernstig beloop, zoals gedefinieerd in de klinische studie, te behandelen met dit middel.^[4]

De impact van de absolute risicoreductie (ARR) wordt beïnvloed door het achtergrondrisico dat wordt beïnvloed door de besmettelijkheid en ziekmakendheid van het SARS-CoV-2 virus. Ook is dankzij de hoge vaccinatiëgraad het aantal personen met een hoog risico op ziekenhuisopname en overlijden ten gevolge van COVID-19 sterk geslonken.^[12] De SWAB ziet op dit moment dan ook alleen een plek voor de inzet van antivirale middelen bij een populatie van patiënten met een zeer sterk verhoogd risico op een ernstig beloop van COVID-19. Deze populatie omvat patiënten met een ernstige comorbiditeit en een verminderd immuunsysteem. Deze specifieke patiënten waren echter slecht gerepresenteerd in de klinische studie; in de EPAR wordt dit aangegeven als belangrijke beperking van het onderzoek. Daarnaast waren alle patiënten in de EPIC-HR studie ongevaccineerd. Bij baseline metingen bleek dat iets meer dan de helft van de patiënten seropositief was voor SARS-CoV-2. In deze groep werd een absolute reductie van slechts -1,34% waargenomen ten opzichte van -10,25% in de seronegatieve patiënten. Een klinisch onderzoek naar het effect van nirmatrelvir/ritonavir bij gevaccineerde patiënten met een verhoogd risico (EPIC-SR) is gestaakt omdat het primaire eindpunt van zelfgerapporteerde, aanhoudende verlichting van alle symptomen gedurende vier opeenvolgende dagen niet werd bereikt.^[13] Er is een lopend onderzoek naar de werkzaamheid van nirmatrelvir/ritonavir met het doel de virale RNA-spiegels in nasofaryngeale uitstrijkjes in de loop van de tijd te beschrijven bij de behandeling van niet-gehospitaliseerde symptomatische COVID-19 patiënten van 12 jaar en ouder die immuungecompromitteerd zijn.

Het relatieve effect wordt naar alle waarschijnlijkheid niet gemodificeerd door de omikronvariant. In een *real-world evidence* (RWE) studie, uitgevoerd in Israël, is het effect van behandeling met nirmatrelvir/ritonavir onderzocht in een periode waarin de omikronvariant dominant was (januari-februari 2022).^[14] De observationele, retrospectieve studie omvatte patiënten van 40 jaar en ouder met een bevestigde SARS-CoV-2 infectie die werden gedefinieerd als hoog risico op ernstige ziekte, zoals bepaald door een opgestelde risico score. In totaal werden 109.254 patiënten geïdentificeerd die voldeden aan de inclusiecriteria, waarvan 39% een leeftijd had van 65 jaar of ouder, 60% was vrouw en 78% had eerdere COVID-19-immuniteit, hetzij door vaccinatie, eerdere SARS-CoV-2-infectie of hybride immuniteit. Van de 42.821 in aanmerking komende patiënten van 65 jaar en ouder, werden 2484 behandeld met nirmatrelvir/ritonavir. Ziekenhuisopname vanwege COVID-19 trad op bij 11 van de behandelde en 766 van de onbehandelde patiënten (gecorrigeerde hazard ratio [HR]: 0,27, 95% BI: 0,15 tot 0,49) in deze leeftijdsgroep (Tabel 2). Overlijden als gevolg van COVID-19 trad op bij 2 behandelde en 158 onbehandelde patiënten (HR: 0,21, 95% BI: 0,05 tot 0,82). In de leeftijdsgroep van 40-64 jaar werd geen effect van behandeling met nirmatrelvir/ritonavir geobserveerd. In beide leeftijdsgroepen was het ontbreken van eerdere COVID-19-immuniteit geassocieerd met ziekenhuisopname als gevolg van COVID-19. Immunosuppressie was significant geassocieerd met ziekenhuisopnames in de leeftijdsgroep van 40-64 jaar.

Variable	All Patients		Patients without Previous Immunity		Patients with Previous Immunity	
	40-64 yr (N=66,433)	≥65 yr (N=42,821)	40-64 yr (N=20,555)	≥65 yr (N=3318)	40-64 yr (N=45,878)	≥65 yr (N=39,503)
Hazard ratio for hospitalization (95% CI)	0.74 (0.35 to 1.58)	0.27 (0.15 to 0.49)	0.23 (0.03 to 1.67)	0.15 (0.04 to 0.60)	1.13 (0.50 to 2.58)	0.32 (0.17 to 0.63)

Tabel 2. Hazard ratio's voor ziekenhuisopname vanwege COVID-19 naar serologie status. Bron: Arbel et al.^[14]

In een andere RWE studie tevens uitgevoerd in Israël werden patiënten van 18 jaar en ouder met een eerste SARS-CoV-2-positieve test ooit tussen januari en februari 2022 geïdentificeerd.^[15] Patiënten met een hoog risico op ernstige COVID-19 die in aanmerking kwamen voor behandeling met nirmatrelvir/ritonavir werden gedefinieerd volgens dezelfde inclusiecriteria als de EPIC-HR studie; gevaccineerde patiënten werden niet uitgesloten. Van de 180.351 geïncludeerde patiënten, startten 4737 patiënten binnen 5 dagen na een positieve SARS-CoV-2 test de behandeling met nirmatrelvir/ritonavir. Zowel behandeling met nirmatrelvir/ritonavir als COVID-19 vaccinatie waren geassocieerd met een significante afname van ernstige COVID-19 en sterfte (respectievelijk HR:0,54, 95% BI:0,39 tot 0,75 en HR: 0,20, 95% BI: 0,17 tot 0,22). Behandeling met nirmatrelvir/ritonavir lijkt effectiever te zijn bij oudere patiënten, patiënten met immunosuppressie en patiënten met een onderliggende neurologische of cardiovasculaire ziekte (*P* voor interactie <0,05). Er werd geen significante interactie gedetecteerd tussen de behandeling met nirmatrelvir/ritonavir en vaccinatiestatus.

In een overzichtsartikel in het NTvG met betrekking tot recente en toekomstige behandelingen bij COVID-19, wordt aangegeven dat de werking van virusremmers momenteel niet verminderd lijkt door de opkomst van omikronvariant.^[12] Wel bestaat er een potentieel risico op het ontstaan van virusresistentie. Bij andere virussen komt resistentie tegen nucleoside-analogen vaak voor. Bij proteaseremmers lijkt het risico daarop lager. Of dit ook voor de virusremmers bij COVID-19 geldt, is nog niet duidelijk. Ook zal in de toekomst meer duidelijk moeten

worden over het risico op resistentie en de effectiviteit bij nieuwe virusvarianten als de omikronvariant en bij doorbraakinfecties.

3.4 Ongunstige effecten

De veiligheidspopulatie van nirmatrelvir/ritonavir bestond uit 2224 patiënten uit de EPIC-HR studie, waarvan 2102 patiënten (93,6%) een complete follow-up hadden voor veiligheidseindpunten (tot dag 34).

De meest frequent gemelde bijwerkingen in de nirmatrelvir/ritonavir-groep ($\geq 1\%$) waren dysgeusie (5,6%), diarree (3,1%), hoofdpijn (1,4%) en braken (1,1%). De meest frequente interventiegerelateerde bijwerkingen bij behandeling met nirmatrelvir/ritonavir waren dysgeusie (3,7%) en diarree (1,9%).

Incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

In de nirmatrelvir/ritonavir-behandelarm trad bij 5 van de 1109 patiënten (0,5%) een interventiegerelateerd graad 3-4 ongunstig effect op tot aan dag 34. Dit waren alleen graad 3 bijwerkingen; er traden geen interventiegerelateerde graad 4-5 ongunstige effecten op in de interventiearm. De ongunstige effecten betroffen één geval van hartkloppingen, twee gevallen van verhoogd ALAT, één geval van verhoogd ASAT, één geval van dysgeusie en één geval van maculopapuleuze huiduitslag. In de placeboarm trad eveneens bij 5 van de 1115 patiënten (0,4%) een ernstig ongunstig effect op. Bij één patiënt betrof dit een graad 4 bijwerking (verhoogd bloedglucose). Het relatieve risico tussen beide behandelgroepen is 1,01 (95% BI: 0,29 tot 3,46). De puntschatter suggereert dat er op deze uitkomstmaat geen klinisch relevant verschil is tussen nirmatrelvir/ritonavir en placebo. Het 95% betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrens van 1,25. De incidentie van ernstige ongunstige effecten is echter in beide behandelarmen zeer laag ($< 0,1\%$).

Gradeconclusie: Er zijn geen aanwijzingen dat (bewijs van lage kwaliteit) nirmatrelvir/ritonavir resulteert in een klinisch relevant effect op interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de nirmatrelvir/ritonavir-behandelarm staakten 23 van de 1109 patiënten (2,1%) de behandeling vanwege ongunstige effecten tegenover 47 van de 1115 patiënten (4,2%) in de placeboarm. Het bijbehorende relatieve risico is 0,49 (95% BI: 0,30 tot 0,80). De meest gemelde bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling met nirmatrelvir/ritonavir waren misselijkheid (0,5%), braken (0,4%) en verminderde creatinineklaring (0,3%).

Gradeconclusie: Nirmatrelvir/ritonavir resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) of nirmatrelvir/ritonavir in een klinisch relevante verlaging van het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

3.5 Ervaring

De ervaring met nirmatrelvir/ritonavir is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3. Ervaring met nirmatrelvir/ritonavir

<i>nirmatrelvir/ritonavir</i>	
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2022)
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Paxlovid mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR <30 ml/min, waaronder patiënten met terminaal nierfalen onder hemodialyse) en patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

Daarnaast geldt een contra-indicatie voor geneesmiddelen die voor de klaring in hoge mate afhankelijk zijn van CYP3A en waarbij verhoogde concentraties gepaard gaan met ernstige en/of levensbedreigende reacties. Geneesmiddelen die krachtige CYP3A-inductoren zijn, waarbij significant verlaagde nirmatrelvir/ritonavir-plasmaconcentraties gepaard kunnen gaan met mogelijk verlies van de virologische respons en mogelijke resistentie. De lijst met geneesmiddelen die in de SmPC wordt vermeld is een leidraad en wordt niet beschouwd als een volledig overzicht van alle mogelijke geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn met nirmatrelvir/ritonavir.

Specifieke groepen

Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (eGFR ≥30 ml/min tot <60 ml/min) dient de dosis nirmatrelvir/ritonavir te worden verlaagd naar om de 12 uur nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg gedurende 5 dagen, om overmatige blootstelling te vermijden (deze dosisaanpassing is niet klinisch getest).

Bij gelijktijdige behandeling met een therapie die ritonavir of cobicistat bevat hoeft de dosis van nirmatrelvir/ritonavir niet te worden aangepast. Patiënten bij wie de diagnose humaan immunodeficiëntievirus (HIV)- of hepatitis C-virus (HCV)-infectie is gesteld en die een therapie krijgen die ritonavir of cobicistat bevat, dienen hun behandeling zoals aangewezen voort te zetten.

De veiligheid en werkzaamheid van nirmatrelvir/ritonavir bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn tevens geen gegevens over het gebruik van nirmatrelvir/ritonavir bij zwangerschap en lactatie.

Interacties

Nirmatrelvir/ritonavir is een remmer van CYP3A en kan de plasmaconcentraties van

geneesmiddelen verhogen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A. Geneesmiddelen die uitgebreid worden gemetaboliseerd door CYP3A en een hoog first-pass-metabolisme hebben, blijken het gevoeligst te zijn voor grote stijgingen in de blootstelling bij gelijktijdige toediening met nirmatrelvir/ritonavir. Daarom is gelijktijdige toediening van nirmatrelvir/ritonavir met geneesmiddelen die voor de klaring in hoge mate afhankelijk zijn van CYP3A en waarbij verhoogde plasmaconcentraties gepaard gaan met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen, gecontra-indiceerd.

De potentieel belangrijke interacties met andere geneesmiddelen interacties zijn onder andere terug te vinden via <http://www.covid19-druginteractions.org/>. Daarnaast werkt apothekerskoepel KNMP aan medicatiebewaking rondom de interacties die nirmatrelvir/ritonavir kan hebben met andere geneesmiddelen.

Waarschuwingen en voorzorgen

Er bestaat een risico op ernstige bijwerkingen als gevolg van interacties met andere geneesmiddelen. Starten met nirmatrelvir/ritonavir, een CYP3A-remmer, bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die worden gemetaboliseerd door CYP3A, of starten met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A bij patiënten die al nirmatrelvir/ritonavir krijgen, kan de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A verhogen.

Starten met geneesmiddelen die CYP3A remmen of induceren, kan de concentraties nirmatrelvir/ritonavir respectievelijk verhogen of verlagen. Deze interacties kunnen leiden tot:

- Klinisch significante bijwerkingen, mogelijk leidend tot ernstige, levensbedreigende of fatale voorvallen door grotere blootstellingen aan gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.
- Klinisch significante bijwerkingen door grotere blootstellingen aan nirmatrelvir/ritonavir.
- Verlies van therapeutisch effect van nirmatrelvir/ritonavir en mogelijke ontwikkeling van virale resistentie.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van nirmatrelvir/ritonavir is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4. Gebruiksgemak van nirmatrelvir/ritonavir

	<i>nirmatrelvir/ritonavir</i>
Toedieningswijze	oraal
Toedieningsfrequentie	2 maal daags 2 tabletten 150 mg nirmatrelvir en 1 tablet 100 mg ritonavir. Nirmatrelvir/ritonavir mag maximaal 5 dagen gebruikt worden.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De werkzaamheid en veiligheid nirmatrelvir/ritonavir is onderzocht in een fase II/III dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij niet-gehospitaliseerde, symptomatische niet-gevaccineerde volwassen patiënten met COVID-19 die een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige ziekte (EPIC-HR studie). In deze studie werd een absolute risicoreductie van 5,6% (95% BI: -7,21 tot -4,03) waargenomen bij behandeling met nirmatrelvir/ritonavir op de primaire (gecombineerde) uitkomstmaat: ziekenhuisopname vanwege COVID-19 of sterfte ongeacht oorzaak. De subgroep analyse naar baseline SARS-CoV-2 serologie status liet een significant verschil in absolute risicoreductie zien tussen seronegatieve en seropositieve patiënten: -10,25% (95% BI: -13,28 tot -7,21) tegenover slechts -1,34% (95% BI: -2,45 tot -0,23). Het effect van nirmatrelvir/ritonavir in seronegatieve patiënten is waarschijnlijk klinisch relevant.

De klinische studie naar het effect van nirmatrelvir/ritonavir is verricht bij ongevaccineerde patiënten ten tijde van de dominantie van de deltavariant. Dit leidt ertoe dat er grote onzekerheid bestaat over de extrapolatie van het absolute behandelingseffect naar de huidige situatie waarbij de omikronvariant dominant, en minder ziekmakend, is. Daarbij komt de patiëntenpopulatie in de EPIC-HR studie niet overeen met de huidige plaatsbepaling van de beroepsgroepen ten tijde van de omikronvariant: immuungecompromitteerde patiënten zijn onder gerepresenteerd in de klinische studie. Hoewel patiënten ongevaccineerd waren in de EPIC-HR studie, lieten baseline metingen zien dat de helft van de patiënten seropositief was voor SARS-CoV-2; het effect van nirmatrelvir/ritonavir werd voornamelijk geobserveerd bij seronegatieve patiënten. RWE studies suggereren dat het relatieve behandelingseffect van nirmatrelvir/ritonavir niet verminderd is door de opkomst van de omikronvariant. In een populatie waarvan het grootste deel van de patiënten eerdere immuniteit door vaccinatie en/of doorgemaakte infectie heeft (78%), lijkt nirmatrelvir/ritonavir zijn effectiviteit te behouden, met name bij patiënten \geq 65 jaar. Aangezien de kans op ziekenhuisopname momenteel (bij de omikronvariant en de in hoge mate aanwezige antistoffen in de bevolking) laag is, is het absolute voordeel van nirmatrelvir/ritonavir bij volwassenen met COVID-19 met eerdere immuniteit mogelijk klein en niet meer klinisch relevant. Er loopt momenteel een klinische studie naar de werkzaamheid van nirmatrelvir/ritonavir bij niet-gehospitaliseerde symptomatische COVID-19 patiënten van 12 jaar en ouder die immuungecompromitteerd zijn.

De plaats in de behandeling van antivirale middelen is zeer sterk onderhevig aan verandering vanwege verschillende factoren waaronder de vaccinatiestatus en virulentie van SARS-CoV-2. Het NHG doet een plaatsbepaling van nirmatrelvir/ritonavir bij de kleine groep niet-zwangere volwassen patiënten die verondersteld SARS-CoV-2-naïef zijn (ongevaccineerd en COVID-19 niet doorgemaakt) en een sterk verhoogd risico hebben op een ernstig beloop door comorbiditeit of klinische conditie (bijvoorbeeld kwetsbare ouderen of patiënten met een ernstige cardiale of pulmonale aandoening). Gezien de genoemde onzekerheden doet de SWAB een plaatsbepaling van nirmatrelvir/ritonavir bij de behandeling van COVID-19 patiënten met een zeer hoog risico op een ernstig beloop. Dit betreft een populatie van patiënten met een ernstig verminderde afweer die onder behandeling zijn bij een medisch specialist; ongeacht vaccinatiestatus. De specifieke patiëntengroep waar de beroepsgroepen een plaats zien voor behandeling met

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

nirmatrelvir/ritonavir is smaller dan de geregistreerde indicatie en vergoedingsaanvraag.

Behandeling met nirmatrelvir/ritonavir dient binnen 5 dagen na het ontstaan van de klachten te worden opgestart. Er bestaat een risico op ernstige bijwerkingen als gevolg van interacties met andere geneesmiddelen. De potentieel belangrijke interacties met andere geneesmiddelen interacties zijn onder andere terug te vinden via <http://www.covid19-druginteractions.org/>. Daarnaast werkt apothekerskoepel KNMP aan medicatiebewaking rondom de interacties die nirmatrelvir/ritonavir kan hebben met andere geneesmiddelen. Het Zorginstituut geeft aan dat monitoren van het gebruik van nirmatrelvir/ritonavir gewenst is en indien daar aanleiding toe lijkt een herbeoordeling kan plaatsvinden.

4.2

Eindconclusie

Nirmatrelvir/ritonavir voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een zeer hoog risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19, gedefinieerd volgens de geldende richtlijnen van de beroepsgroepen. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van placebo toegevoegd aan best ondersteunende zorg.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

n.v.t.

5.2 Nieuw advies

Behandeling met nirmatrelvir/ritonavir kan overwogen worden bij ambulante volwassenen met COVID-19 en maximaal 5 dagen klachten, die (nog) geen aanvullende zuurstofsuppletie nodig hebben en een *zeer hoog risico op een ernstig beloop* van COVID-19 hebben, gedefinieerd volgens de geldende richtlijnen van de beroepsgroepen. Volgens de huidige SWAB-leidraad (oktober 2022) betreft dit een populatie van patiënten met een ernstig verminderde afweer die onder behandeling zijn bij een medisch specialist; ongeacht vaccinatiestatus (zie [Addendum Orale antivirale middelen \(dd 14 april 2022\)](#) op swab.nl). Daarnaast komt volgens de huidige NHG-leidraad (oktober 2022) een kleine groep niet-zwangere volwassen patiënten die verondersteld SARS-CoV-2-naïef zijn en een sterk verhoogd risico hebben op een ernstig beloop door comorbiditeit of klinische conditie in aanmerking voor behandeling met nirmatrelvir/ritonavir (zie [COVID-19 | NHG-Richtlijnen](#) (oktober 2022) op richtlijnen.nhg.org). Nirmatrelvir/ritonavir heeft waarschijnlijk een klinisch relevant effect op het aantal ziekenhuisopnames vanwege COVID-19 en sterfte ongeacht oorzaak. Er kunnen potentieel gevaarlijke interacties optreden bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen. Hiervoor kan het overzicht op <http://www.covid19-druginteractions.org/> geraadpleegd worden.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in september 2022 met de volgende zoektermen:

("nirmatrelvir" OR "Paxlovid" OR "PF-07321332") AND ("COVID-19")

Filters: *Humans, English, Clinical Trial*

De search leverde 4 hits op, waarvan 1 publicatie voldeed aan de inclusiecriteria.

-Hammond et al. (2022): EPIC-HR studie^[8]

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Hammond, 2022 EPIC-HR studie	Fase 2-3, dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek. Follow-up duur: 28 dagen	2246 patiënten (1120 in de interventie arm, 1126 in de controle arm)	Niet-gehospitaliseerde, symptomatische patiënten van 18 jaar en ouder met een bevestigde SARS-CoV-2 infectie waarbij de tijd sinds het starten van de symptomen 5 dagen of minder diende te zijn voorafgaand aan randomisatie en tenminste één symptoom van COVID-19 op de dag van randomisatie, en tenminste één kenmerk of comorbiditeit die geassocieerd is met een verhoogd risico op progressie naar ernstige COVID-19.	<i>Interventie:</i> 300 mg nirmatrelvir en 100 mg ritonavir elke 12 uur gedurende 5 dagen <i>Vergelijkende behandeling:</i> Placebo elke 12 uur gedurende 5 dagen	<i>Primair eindpunt:</i> Ziekenhuisopname gerelateerd aan COVID-19 of sterfte ongeacht oorzaak tot aan 28 dagen bij patiënten die binnen 3 dagen na het ontstaan van symptomen zijn begonnen met de behandeling <i>Secundaire eindpunten:</i> Ziekenhuisopname gerelateerd aan COVID-19 of sterfte ongeacht oorzaak tot aan 28 dagen bij patiënten die binnen 5 dagen na het ontstaan van symptomen zijn begonnen met de behandeling	Onderzoek vond plaats bij niet-gevaccineerde patiënten ten tijde van de dominantie van de deltavariant.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[1]	2022	Samenvatting van de productkenmerken nirmatrelvir/ritonavir
EMA / CBG ^[16]	2022	European Public Assessment Report (EPAR) nirmatrelvir/ritonavir
NHG ^[2]	2022	Standaard COVID-19
SWAB ^[4]	2021	Richtlijn Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

Bijlage 4: Baseline tabel

	Nirmatrelvir/ritonavir (N=1120)	Placebo (N=1126)	Totale studiepopulatie (N=2246)
Karakteristieken			
Mediane leeftijd (bereik) bij randomisatie, jaar	45,0 (18,0 – 86,0)	46,5 (18,0 – 88,0)	46,0 (18,0 – 88,0)
Geslacht, aantal patiënten (%)			
Man	566 (50,5)	582 (51,7)	1148 (51,1)
Vrouw	554 (49,5)	544 (48,3)	1098 (48,9)
Geografische regio, aantal patiënten (%)			
Verenigde Staten	463 (41,3)	465 (41,3)	928 (41,3)
Europa	334 (29,8)	335 (29,8)	669 (29,8)
India	95 (8,5)	98 (8,7)	193 (8,6)
Rest van de wereld	228 (20,4)	228 (20,2)	456 (20,3)
Tijd sinds eerste symptoom			
≤3 dagen, aantal patiënten (%)	754 (67,3)	735 (65,3)	1489 (66,3)
>3 dagen, aantal patiënten (%)	366 (32,7)	391 (34,7)	757 (33,7)
Gemiddeld ±SD, dagen	2,93±1,12	2,99±1,09	2,96±1,10
Mediaan (bereik), dagen	3,0 (0,0 – 7,0)	3,0 (0,0 – 9,0)	3,0 (0,0 – 9,0)
Comorbiditeiten, aantal patiënten (%)			
Cardiovasculaire aandoening	42 (3,8)	50 (4,4)	92 (4,1)
Chronische nierziekte	6 (0,5)	8 (0,7)	14 (0,6)
Chronische longziekte	62 (5,5)	41 (3,6)	103 (4,6)
Roker	428 (38,2)	448 (39,8)	876 (39,0)
Diabetes mellitus	135 (12,1)	138 (12,3)	273 (12,2)
Hypertensie	359 (32,1)	380 (33,7)	739 (32,9)
Immunosuppressie	6 (0,5)	7 (0,6)	13 (0,6)
Kanker	5 (0,4)	6 (0,5)	11 (0,5)
Neurologische ontwikkelingsstoornis	2 (0,2)	1 (<0,1)	3 (0,1)
Sikkelcelziekte	0	0	0
HIV infectie	0	1 (<0,1)	1 (<0,1)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

Medisch-gerelateerde technologische afhankelijkheid	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,3)
Body Mass Index (kg/m ²), aantal patiënten (%)			
<25	220 (19,6)	217 (19,3)	437 (19,5)
25 - <30	492 (43,9)	489 (43,3)	981 (43,7)
30 - <35	276 (24,6)	268 (23,8)	544 (24,2)
35 - <40	78 (7,0)	88 (7,8)	166 (7,4)
≥40	53 (4,7)	63 (5,6)	116 (5,2)
COVID-19 monoklonale antilichaam therapie, aantal patiënten (%)			
Ontvangen of verwacht te ontvangen	70 (6,2)	70 (6,2)	140 (6,2)
Niet ontvangen of niet verwacht te ontvangen	1050 (93,8)	1056 (93,8)	2106 (93,8)
Serologie status, aantal patiënten (%)			
Negatief	518 (46,2)	537 (47,7)	1055 (47,0)
Positief	581 (51,9)	568 (50,4)	1149 (51,2)
Mediane virale load (bereik), log ₁₀ kopieën per milliliter	5,41 (0,00 – 9,16)	5,30 (0,00 – 9,15)	5,35 (0,00 – 9,16)
Virale load ≥10 ⁴ kopieën per milliliter, aantal patiënten (%)	677 (60,4)	676 (60,0)	1353 (60,2)

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

Hammond 2022	+	+	+	+	+	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

Bijlage 6: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking nirmatrelvir/ritonavir versus placebo bij COVID-19 bij volwassenen met een verhoogd risico op progressie naar ernstige COVID-19: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	nirmatrelvir/ritonavir	placebo + best ondersteunende zorg	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Ziekenhuisopname of zuurstofbehoefte vanwege COVID-19 tot aan dag 28 bij patiënten die binnen 5 dagen zijn behandeld na het ontstaan van symptomen (follow up: gemiddeld 27 dagen)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig*	niet ernstig	niet gevonden	8/1039 (0.8%)	65/1046 (6.2%)	RR 0.11 (0.00 tot 0.22) ^b	-5,62 (95% BI: -7,21 tot -4,03) ^d	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Sterfte ongeacht oorzaak tot aan dag 28 bij patiënten die binnen 5 dagen zijn behandeld na het ontstaan van symptomen (follow up: gemiddeld 27 dagen)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig*	niet ernstig	niet gevonden	0/1039 (0.0%)	12/1046 (1.2%)	RR 0.08 (0.01 tot 0.59) ^c	11 minder per 1.000 (from 4 minder tot --)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (follow up: 34 dagen)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig*	ernstig*	niet gevonden	5/1109 (0.5%)	5/1115 (0.4%)	RR 1.01 (0.29 tot 3.46) ^c	0 minder per 1.000 (from 3 minder tot 11 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	nirmatrelvir/ritonavir	placebo + best ondersteunende zorg	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	23/1109 (2.1%)	47/1115 (4.2%)	RR 0.49 (0.30 tot 0.80) ^c	21 minder per 1.000 (from 30 minder tot 8 minder)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- De studie is uitgevoerd bij patiënten die niet gevaccineerd waren voor COVID-19 ten tijde van de dominantie van de deltavariant. De studiepopulatie komt niet geheel overeen met de beoogde plaats in de behandeling volgens de SWAB richtlijn. Met name het achtergrond risico in de populatie bij andere virusvarianten kan invloed hebben op het geobserveerde (absolute) effect. Het studie effect werd voornamelijk waargenomen in patiënten met een seronegatieve serologie status bij baseline.
- Vanuit de Kaplan-Meier schatting van het absolute verschil is een relatief effect geschat door middel van Fieller's methode.^[11]
- Berekend op basis van aantal events en aantal patiënten in beide behandelarmen; er is geen rekening gehouden met censoring. In het geval van 0 events is de RR berekend door 1 event toe te voegen aan beide behandelarmen vanwege het ontbreken aan events in de interventiearm [Estimating Relative Risk When Observing Zero Events—Frequentist Inference and Bayesian Credibility Intervals - PMC (nih.gov)].
- Absoluut verschil berekend op basis van Kaplan-Meier. Dit absolute verschil betreft een gecombineerde uitkomstmaat van het aantal ziekenhuisopnames en sterfte ongeacht oorzaak tot aan 28 dagen bij patiënten die binnen 5 dagen na het ontstaan van symptomen zijn gestart met de behandeling. Het aantal events komt echter grotendeels overeen met de afzonderlijke uitkomstmaten: 8 events in de interventiearm tegenover 66 events in de placeboarm.
- De puntschatter suggereert dat er op deze uitkomstmaat geen klinisch relevant verschil is tussen nirmatrelvir/ritonavir en placebo. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrens van 1,25. De incidentie in beide behandelarmen is echter zeer laag.

Literatuur

1. SmPC nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®). 2022.
2. NHG-Standaard COVID-19. 2022.
3. LCI. Richtlijn COVID-19. Geraadpleegd op september 2022 via <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>.
4. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) Leidraad Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2). 2022.
5. RIVM. Risicogroepen en COVID-19. Geraadpleegd op 1 oktober 2022 via <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/risicogroepen>.
6. Greving J, Kok A, Nijs M, et al. Inhalatiecorticosteroiden bij COVID-19? Huisarts Wet 2021; 64.
7. GIPdatabank. Aantal gebruikers 2017-2021 voor ATC-subgroep R03BA02 : Budesonide. 2022. Geraadpleegd op 9 september 2022 via <https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel g 00-totaal=B 01-basis&tabel h 00-totaal=B 01-basis&geg=gebr&spec=&item=R03BA02>.
8. 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.
9. Federatie Medisch Specialisten (FMS). Richtlijn COVID-19. Niet meer besmettelijk na COVID-19. 2022. Geraadpleegd op september 2022 via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/covid-19/infectiepreventie/niet_meer_besmettelijk_na_covid-19.html.
10. NHG. Totstandkoming en methoden. NHG-Standaard COVID-19 (M111). 2021.
11. Feller EC. The Biological Standardization of Insulin. Supplement to the Journal of the Royal Statistical Society 1940; 7: 1-64.
12. Dankers M, Nelissen-Vrancken HJGM, Berger MY, et al. Recente en toekomstige behandelingen bij covid-19. Ned Tijdschr Geneesk 2022; 166.
13. Pfizer. Pfizer Reports Additional Data on PAXLOVID™ Supporting Upcoming New Drug Application Submission to U.S. FDA. Geraadpleegd op 25 oktober 2022 via <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-reports-additional-data-paxlovidtm-supporting>.
14. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. N Engl J Med 2022; 387: 790-8.
15. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe COVID-19 and Mortality in High Risk Patients. Clin Infect Dis 2022.
16. EMA. EPAR Paxlovid. 2022.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van
nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor
behandeling van COVID-19 bij volwassenen
die geen aanvullende zuurstof nodig hebben
en een verhoogd risico lopen op progressie
naar ernstige COVID-19

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 10 oktober 2022
Status Definitief

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

Colofon

Zaaknummer	2022018020
Volgnummer	2022036196
Contactpersoon	Mevr. dr. ^{5.1.2e} Waal, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) ^{5.1.2e} @zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. dr. H.A. Geuzinge
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Pfizer

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—9
2.1	Aantal patiënten—9
2.2	Substitutie—14
2.3	Kosten per patiënt per jaar—14
2.4	Aannames—15
3	Budgetimpactanalyse—17
4	Conclusie—19
5	Referenties—21
6	Bijlage—23

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische gelijke waarde/meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) is geregistreerd voor de behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19.^[1]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

In Nederland zijn er twee verschillende richtlijnen voor de behandeling van COVID-19, namelijk: het leidraaddocument van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB)^[2] en de NHG-standaard^[3]

SWAB-leidraad

Op basis van de SWAB-leidraad kan de medicamenteuze behandeling van milde ziekte en risico op een fataal beloop van COVID-19 gebruik worden gemaakt van:

- Inhalatiecorticosteroiden: hierbij wordt er verwezen naar de NHG-standaard
- Zo nodig, op individuele basis monoklonale antistoffen bij antistof-negatieve patiënten. Echter, vanwege de sterk verminderde gevoeligheid van monoklonale antistoffen tegen de omicron variant, wordt het gebruik van deze middelen niet langer aanbevolen.
- Zo nodig, op individuele basis orale antivirale middelen: de enige optie die hier wordt geadviseerd is nirmatrelvir/ritonavir. Andere antivirale middelen worden om verscheidene redenen niet geadviseerd.^[2]

Volgens de SWAB-leidraad kan gebruik van nirmatrelvir/ritonavir overwogen worden bij patiënten met een zeer hoog risico op een ernstig beloop, indien zij maximaal 5 dagen klachten hebben en mits potentieel gevaarlijke interacties voorkomen kunnen worden. Patiënten met een zeer hoog risico op een ernstig beloop zijn gedefinieerd als patiënten met een ernstige afweerstoornis die onder behandeling zijn bij een medisch specialist:^[2]

- Na orgaantransplantatie;
- Na beenmerg- of stamceltransplantatie (autoloog of allogeen);
- Patiënten die behandeling voor een kwaadaardige hematologische aandoening ondergaan of recent hebben ondergaan, waaronder CAR-T-cel therapie;
- Alle patiënten met een hematologische maligniteit waarvan bekend is dat dit geassocieerd is met ernstige immuundeficiëntie (bijv. chronische lymfatische leukemie, multiple myeloom, ziekte van Waldenström [indien hiervoor onder

- behandeling of in de afgelopen 2 jaar hierover onder behandeling is geweest]);
- Alle kankerpatiënten (solide tumoren) die minder dan 3 maanden voor hun COVID-19 vaccinaties chemotherapie en/of immune checkpoint inhibitors toegediend kregen;
 - Personen met primaire immundeficiëntie waarbij hun specialist dat geïndiceerd vindt (volgens gedefinieerde lijst met indicaties door de Nederlandse Internisten Vereniging);
 - Patiënten die behandeld worden met de volgende immunosuppressiva:
 - o B-cel depletende medicatie: anti-CD20 therapie, zoals Rituximab, Ocrelizumab;
 - o Sterk lymfopenie-inducerende medicatie: fingolimod (of soortgelijke S1P agonisten), cyclofosfamide (zowel pulsen als hoog oraal); mycofenolaat mofetil in combinatie met langdurig gebruik van 1 of meerdere andere immunosuppressiva.^[2]

De SWAB-leidraad vermeldt dat nirmatrelvir/ritonavir in een setting met een milde virusvariant en in een vaccineerde populatie, de *number needed to treat* om 1 ziekenhuisopname te voorkomen waarschijnlijk hoger zal zijn dan wat in de klinische studie naar voren kwam.^[4] Om deze reden beveelt de SWAB dan ook niet aan om alle patiënten met een verhoogd risico op een ernstig beloop, zoals gedefinieerd in de klinische studie, te behandelen met dit middel.^[2]

NHG-standaard

De NHG-standaard is gericht op niet-opgenomen patiënten in de eerstelijns situatie.^[3] Er wordt aanbevolen geen middelen voor te schrijven waarvan de werkzaamheid (nog) niet is aangetoond. De richtlijn gaat specifiek in op het gebruik van inhalatiecorticosteroïden, antibiotica en nirmatrelvir/ritonavir.

Nirmatrelvir/ritonavir wordt niet aanbevolen bij patiënten met COVID-19, met uitzondering van de volgende groepen patiënten:^[3]

- Overweeg nirmatrelvir/ritonavir alleen bij de zeer kleine groep niet-zwangere volwassen patiënten die contact opnemen met de huisarts vanwege klachten die ≤ 5 dagen bestaan, EN die een sterk verhoogd risico hebben op een ernstig beloop, vanwege:
 - o een ernstig verminderde afweer hebben en onder behandeling zijn bij een medisch specialist, ongeacht vaccinatiestatus (bijvoorbeeld patiënten met een tekort aan afweerstoffen of na een orgaantransplantatie, zie SWAB-richtlijn; vaak zal het voorschrijven van nirmatrelvir/ritonavir bij deze groep via de behandelend specialist gaan).
 - OF
 - o verondersteld SARS-CoV-2-naïef zijn (ongevaccineerd en COVID-19 niet doorgemaakt) EN een sterk verhoogd risico hebben op een ernstig beloop door comorbiditeit of klinische conditie (bijvoorbeeld kwetsbare ouderen of patiënten met een ernstige cardiale of pulmonale aandoening).^[3]

In de NHG-standaard staan de volgende comorbiditeiten beschreven:

- Comorbiditeit met een duidelijk verhoogd risico op een gecompliceerd verloop:
 - o sterk verminderde afweer, zoals na een recente beenmergtransplantatie of tijdens chemotherapie
 - o (ernstige) chronische nierschade
 - o hartfalen
- Comorbiditeit met een relevant verhoogd risico:
 - o hart- en vaatziekten, anders dan hartfalen

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

- diabetes mellitus
- COPD
- verminderde afweer, zoals actieve behandeling tegen kanker, niet al in de eerste groep (sterk verminderde afweer)
- levercirrose
- morbide obesitas (arbitrair, BMI > 40)^[3]

Mogelijk bredere inzet in de praktijk

Zowel de SWAB als het NHG houden een smallere doelgroep aan dan waar nirmatrelvir/ritonavir voor geregistreerd is. In het FT-rapport van deze beoordeling is ook geconcludeerd dat de meerwaarde van de inzet van nirmatrelvir/ritonavir voor een kleinere groep geldt dan de geregistreerde indicatie. De geregistreerde indicatie betreft namelijk patiënten met een verhoogd risico ongeacht de serologiestatus. Ondanks de adviezen van de SWAB en het NHG omtrent de inzet van nirmatrelvir/ritonavir in de praktijk, sluit het Zorginstituut niet uit dat het toch breder ingezet zal worden. Mogelijk willen ook patiënten met een minder hoog risico op een ernstig beloop en patiënten met een positieve serologiestatus dit middel gebruiken. Daarnaast zouden ook nieuwe mutaties ervoor kunnen zorgen dat het breder ingezet wordt dan nu geadviseerd door de SWAB, het NHG en het Zorginstituut.

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Er heerst erg veel onzekerheid over de ontwikkeling van het coronavirus. Toekomstige varianten van het virus kunnen meer of minder besmettelijk en meer of minder ziekmakend zijn dan de huidige coronavariant. Daarnaast spelen ook de bescherming van vaccins en de vaccinatiegraad een rol in het toekomstige beloop van het aantal besmettingen. Ook het menselijk gedrag speelt een rol: isolatie, testen, afstand houden, enzovoorts. Recent heeft de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR), in samenwerking met de Gezondheidsraad, Raad van State, de Raad voor het Openbaar Bestuur en de Raad voor Volksgezondheid & Samenleving, een rapport uitgebracht waarin verschillende toekomstige scenario's omtrent het coronavirus in Nederland worden geschetst.^[5] De scenario's zijn als volgt: scenario I 'Verkoudheid', scenario II 'Griep +', scenario III 'Externe dreiging', scenario IV 'Continue strijd' en scenario V 'Worst case'.^[5] Het is zeer onzeker met welk scenario we uiteindelijk te maken zullen gaan krijgen. Het is daarom erg complex om in te schatten hoe veel patiënten er uiteindelijk gebruik zullen gaan maken van nirmatrelvir/ritonavir. In het WRR-rapport worden geen schattingen gedaan van aantallen besmettingen bij de scenario's.

Ook in deze BIA wordt gekeken naar verschillende scenario's omdat het ook voor het Zorginstituut niet mogelijk is om een schatting te maken van het werkelijke aantal besmettingen. De scenario's zijn als volgt:

- Scenario 1:
 - Scenario 1a: gelijkblijvend aantal besmettingen per jaar, risicogroep op basis van SWAB
 - Scenario 1b: gelijkblijvend aantal besmettingen per jaar, risicogroep op basis van NHG
- Scenario 2:
 - Scenario 2a: afnemend aantal besmettingen per jaar, risicogroep op basis van SWAB
 - Scenario 2b: afnemend aantal besmettingen per jaar, risicogroep op basis van NHG

De percentages en aannames in de verschillende scenario's worden in deze paragraaf verder toegelicht.

Aantal positieve tests

Om te beginnen moet het aantal positieve tests over de komende 3 jaar geschat worden. De registratiehouder geeft aan dat dit gedaan kan worden op basis van het aantal positieve tests in de periode 1 juni 2020 tot en met 11 april 2022. Voorafgaand aan deze periode was de testcapaciteit van de GGD's nog niet op orde. Na 11 april was het niet meer nodig om een bevestigingstest bij de GGD te doen waardoor er ook na die periode geen goede schattingen van het werkelijke aantal positieve tests zijn. In de periode 1 juni 2020 tot en met 11 april 2022 (679 dagen) zijn er 7.949.095 positieve tests geregistreerd.^[6] Dit komt neer op **4.273.078** positieve tests per jaar. Aangezien nirmatrelvir/ritonavir alleen bedoeld is voor volwassenen, moet het aantal positieve tests gecorrigeerd worden voor het percentage volwassenen. Op de website van het RIVM is een dataset beschikbaar met de leeftijdsverdeling van 1.048.576 positieve tests.^[6] In die dataset zijn leeftijdscategorieën van 10 jaar gebruikt. De categorieën 0-9 en 10-19 jaar waren respectievelijk 3% en 11% van het totale aantal positieve tests. In deze BIA wordt

daarom aangenomen dat 86% van alle positieve tests van volwassenen waren. Dit komt neer op **3.674.847** positieve tests per jaar ($4.273.078 \times 0,86$). In scenario 1a en 1b van deze BIA wordt uitgegaan van een gelijkblijvend aantal positieve tests over de komende jaren. In scenario 2a en 2b wordt uitgegaan van een afname van het aantal positieve tests met 50% per jaar.

Verdeling asymptomatisch/symptomatisch

Een deel van de personen met een positieve test was asymptomatisch op het moment van testen. In de periode waarop de cijfers van het aantal positieve tests gebaseerd zijn werd namelijk ook veel preventief getest. Dit was bijvoorbeeld het geval voor of na een vakantie, na contact met iemand die besmet was, voorafgaand aan evenementen of bij een ziekenhuisopname (niet gerelateerd aan corona). Dit betekent dus dat zowel symptomatische als asymptomatische mensen positief testten. In de SmPC van nirmatrelvir/ritonavir staat vermeld dat de behandeling gestart dient te worden binnen 5 dagen na aanvang van symptomen. Dit zou dus betekenen dat asymptomatische patiënten de behandeling niet zullen starten. In deze BIA wordt daarom het aantal positieve tests uit bovenstaande paragraaf gecorrigeerd voor het aantal asymptomatische infecties.

Er zijn verschillende studies gedaan naar het percentage besmettingen dat asymptomatisch is bij een positieve test. Een meta-analyse van Sah et al. liet zien dat 35,1% van de vastgestelde infecties asymptomatisch was.^[7] Een meta-analyse van Ma et al. liet een percentage zien van 44,5%^[8] maar daarbij was de follow-up periode korter dus mogelijk kreeg een deel van de positief geteste personen later alsnog symptomen. In deze BIA wordt daarom (in alle scenario's) aangenomen dat **35,1%** van de positieve tests asymptomatische infecties betreft.

Aantal volwassenen met een verhoogd risico

Er zijn verschillende definities van het verhoogde risico op het krijgen van ernstige COVID-19. Dit resulteert daarmee dus ook in verschillende schattingen. In **tabel 1** is een overzicht weergegeven van de definities en bijbehorende percentages.

De SWAB-leidraad beschrijft een selecte doelgroep voor het gebruik van nirmatrelvir/ritonavir. Deze groep komt grotendeels overeen met de groep die vervoegd voor een derde coronavaccinatie uitgenodigd werd door het RIVM (ruim 200.000 personen): patiënten met een ernstige afweerstoornis vanaf 12 jaar, die onder behandeling zijn bij een medisch specialist.^[9] Het enige verschil is dat ook nierpatiënten (die door een specialist gecontroleerd worden, met een $eGFR < 30 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ met immunosuppressiva) en dialysepatiënten in de lijst van het RIVM staan. Zij vallen echter niet onder de doelgroep voor het gebruik van nirmatrelvir/ritonavir aangezien een slechte nierfunctie een contra-indicatie is. Op basis van cijfers van de Nierstichting blijkt dat er in 2020 in totaal 6.261 dialysepatiënten waren.^[10] Er zijn geen cijfers bekend van het aantal nierpatiënten die door een specialist gecontroleerd worden, met een $eGFR < 30 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ met immunosuppressiva. Het Zorginstituut verwacht echter dat dit ook een kleine groep betreft. Vanwege deze kleine aantallen, en aangezien het totale aantal personen met een afweerstoornis een grove schatting betreft, wordt er in deze BIA voornamelijk uitgegaan van 200.000 personen^[9] met een verhoogd risico op een ernstig beloop op basis van de SWAB-leidraad. Omgerekend betreft dit **1,4%** van de totale volwassen bevolking in Nederland ($200.000 / 14.289.828$).^[11, 9] In scenario 1a en 2a wordt uitgegaan van dit percentage.

Ook in de NHG-standaard staat een kleinere doelgroep beschreven voor het gebruik van nirmatrelvir/ritonavir dan volgens de geregistreerde indicatie.^[3] Het is lastig in te schatten hoeveel patiënten het precies betreft. Het NHG geeft aan dat overwogen

kan worden om nirmatrelvir/ritonavir voor te schrijven voor grofweg 2 groepen patiënten. De eerste groep ('patiënten met een ernstig verminderde afweer en onder behandeling bij een medisch specialist, ongeacht vaccinatiestatus') komt overeen met de groep die in de SWAB-leidraad wordt beschreven.^[2] De tweede groep betreft een bredere groep patiënten die 'verondersteld SARS-CoV-2-naïef zijn (ongevaccineerd en COVID-19 niet doorgemaakt) EN een sterk verhoogd risico hebben op een ernstig beloop door comorbiditeit of klinische conditie (bijvoorbeeld kwetsbare ouderen of patiënten met een ernstige cardiale of pulmonale aandoening)'. Dit betreft een brede groep, die door de veronderstelde serologiestatus ingeperkt wordt. Voor het bepalen van het percentage patiënten van de Nederlandse bevolking dat onder de brede groep valt, is gekeken naar publiceerde literatuur (weergegeven in **tabel 1**).

Op basis van gegevens van Eurostat heeft 33,4% van de Nederlandse bevolking een verhoogd risico vanwege een langdurige ziekte of gezondheidsprobleem van ten minste 6 maanden. Dit komt neer op een percentage van 33,4%.^[13] Internationale cijfers laten een range van 30,0-47,2% zien.^[14, 15] In een recente Israëlische studie naar de effectiviteit van nirmatrelvir/ritonavir, bleek 38% van de patiënten van 18 jaar en ouder met een positieve coronatest aan de inclusiecriteria van de studie te voldoen (zie **tabel 1**). Op basis van de internationale bronnen die in **tabel 1** zijn weergegeven, neemt het Zorginstituut aan dat de brede groep die in de NHG-standaard beschreven wordt rond de 30% zal liggen. Het Zorginstituut gaat in deze BIA daarom uit van het percentage van Eurostat (**33,4%**).

Tabel 1: Overzicht van verschillende definities van een verhoogd risico op het krijgen van ernstige COVID-19 en bijbehorende percentages

Bron	Definitie
Eurostat ^[13]	Mensen met een langdurige ziekte of gezondheidsprobleem: 33,4%
Razzaghi et al. ^[14] (Verenigde Staten)	47,2% (range: 22,0-62,0%) op basis van 5 grote risicofactoren: obesitas, diabetes, COPD, hartziekte, nierziekte
European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ^[15]	- Leeftijd: 60 jaar en ouder - Wonen in een instelling voor langdurige zorg - Een onderliggende aandoening, zoals hoge bloeddruk, diabetes, cardiovasculaire ziekte, chronische ademhalingsziekte of een verzwakt immuunsysteem Totaal: 30%
Najjar-Debbiny et al. ^[16]	Tenminste 1 comorbiditeit of aandoening die geassocieerd is met een hoog risico op ernstige COVID-19, zoals in de EPIC-HR studie: inclusief leeftijd ≥ 60 jaar, BMI ≥ 30 kg/m ² , diabetes, hypertensie, cardiovasculaire ziekte, chronische leverziekte, chronische longziekte, chronische nierziekte, neurologische ziekte, immunosuppressie en maligniteit. Totaal: 38% (=227.858/595.513)

De brede groep beschreven in de NHG-standaard wordt ingeperkt door de negatief veronderstelde serologiestatus ('verondersteld SARS-CoV-2-naïef'). Dit houdt in dat nirmatrelvir/ritonavir alleen voorgeschreven zou moeten worden bij patiënten die niet gevaccineerd zijn en die geen COVID-19 hebben doorgemaakt. Het percentage patiënten wat gebaseerd is op de gegevens van Eurostat (33,4%) moet dus vervolgens nog vermenigvuldigd worden met het percentage patiënten dat verondersteld seronegatief is.

Het is lastig in te schatten hoeveel patiënten er daadwerkelijk een negatief

veronderstelde serologiestatus hebben, mede door mogelijke overlap tussen patiënten die gevaccineerd zijn en een COVID-19 besmetting hebben doorgemaakt. Ook is er geen volledig beeld meer van het aantal besmettingen doordat er niet meer grootschalig bij de GGD getest wordt. In deze BIA wordt daarom alleen uitgegaan van de vaccinatiestatus. Hierbij wordt er gebruik gemaakt van de vaccinatiegegevens van 60-plussers in Nederland.^[19] Uit deze gegevens blijkt 91% van de 60-plussers in Nederland de basisserie coronavaccinaties te hebben gehad (zie **tabel B1** in de bijlage voor meer informatie over dit percentage).^[19] In scenario 1b en 2b wordt de brede groep volgens de NHG-standaard vermenigvuldigd met **9%** (100% minus 91%).

Het is echter de vraag of artsen in de praktijk strikt naar de vaccinatiestatus met betrekking tot de basisserie zullen kijken. Uit een systematische review is namelijk gebleken dat de immuniteit gedurende de eerste 6 maanden na volledige vaccinatie afneemt en dat daarna het niveau van immuniteit mogelijk onvoldoende bescherming biedt tegen een coronabesmetting.^[20] Uit de vaccinatiecijfers van het RIVM blijkt dat 33% van de 60-plussers met de volledige basisserie coronavaccinaties vervolgens ook een herhaalvaccinatie heeft gehad. Het RIVM is op 19 september 2022 begonnen met het aanbieden van de herhaalvaccinatie.^[6] Hierbij zijn personen met een verhoogd risico op ernstige COVID-19 als eerste uitgenodigd. Wanneer in de praktijk bij het voorschrijven van nirmatrelvir/ritonavir gekeken wordt naar de vaccinatiestatus met betrekking tot de herhaalvaccinatie, dan zou nirmatrelvir/ritonavir dus mogelijk voor een aanzienlijk grotere groep patiënten voorgeschreven kunnen worden. Aangezien in de NHG-standaard geen onderscheid wordt gemaakt tussen de basisserie vaccinaties en de herhaalvaccinatie, wordt in deze BIA vooralsnog uitgegaan van het percentage patiënten met de basisserie vaccinaties (91%).

Patiënten die niet in aanmerking komen

Een deel van de symptomatische patiënten met een verhoogd risico en een positieve test zal niet in aanmerking komen voor nirmatrelvir/ritonavir. Dit kan vanwege de volgende redenen:

- Dat patiënten niet binnen 5 dagen na de start van de symptomen behandeld kunnen worden (bijvoorbeeld vanwege een te late diagnose)
- Vanwege het interactieprofiel
- Vanwege andere contra-indicaties

In deze BIA wordt aangenomen dat alle patiënten met een verhoogd risico op een ernstig beloop binnen 5 dagen na de start van de symptomen gediagnosticeerd zijn en de behandeling kunnen starten.

Uit een recente Israëlische studie is gebleken dat **19%** (42.889/227.858) van de patiënten niet met nirmatrelvir/ritonavir starten wegens een contra-indicatie of vanwege gebruik van andere medicatie wat niet gelijktijdig met nirmatrelvir/ritonavir gebruikt kan worden (vanwege het interactieprofiel).^[18] In deze BIA wordt aangenomen dat dit percentage ook in de Nederlandse setting geldt, in alle scenario's.

Marktpenetratie

In scenario 1a en 2a, waarbij de SWAB-leidraad wordt aangehouden, wordt aangenomen dat nirmatrelvir/ritonavir bij alle geschikte patiënten zal worden voorgeschreven (marktpenetratie 100%).

In deze BIA wordt aangenomen dat in scenario 1b, waarbij het aantal besmettingen hoog blijft, nirmatrelvir/ritonavir door zowel huisartsen als medisch specialisten

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

wordt voorgeschreven. Het Zorginstituut doet de grove aanname dat dit bij 70% van de geschikte patiënten zal gebeuren. In scenario 2b, waarbij het aantal besmettingen afneemt, wordt aangenomen dat de marktpenetratie 50% zal zijn.

Op basis van bovenstaande aannames loopt het aantal gebruikers van nirmatrelvir/ritonavir per jaar uiteen van 6.774 in jaar 3 in scenario 2a tot 59.784 patiënten in scenario 1b (zie **tabel 2**).

Tabel 2: Schattingen van het aantal patiënten dat jaarlijks gebruik zal maken nirmatrelvir/ritonavir

Scenario 1a: gelijkblijvend aantal besmettingen per jaar, risicogroep op basis van SWAB			
	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal positieve tests bij volwassenen	3.674.847	3.674.847	3.674.847
Waarvan symptomatisch (100%-35,1%)	2.384.976	2.384.976	2.384.976
Met een verhoogd risico (1,4%)	33.380	33.380	33.380
Geschikt voor gebruik van nirmatrelvir/ritonavir (100%-19%)	27.097	27.097	27.097
Marktpenetratie (100%)	100%	100%	100%
Totaal aantal patiënten dat gebruik zal maken van nirmatrelvir/ritonavir	27.097	27.097	27.097
Scenario 1b: gelijkblijvend aantal besmettingen per jaar, risicogroep op basis van NHG			
	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal positieve tests bij volwassenen	3.674.847	3.674.847	3.674.847
Waarvan symptomatisch (100%-35,1%)	2.384.976	2.384.976	2.384.976
Met een verhoogd risico -door verminderde afweer (1,4%) -door comorbiditeit, negatieve serologiestatus (33,4*9%)	33.380 71.830	33.380 71.830	33.380 71.830
Geschikt voor gebruik van nirmatrelvir/ritonavir (100%-19%)	85.406	85.406	85.406
Marktpenetratie (70%)	70%	70%	70%
Totaal aantal patiënten dat gebruik zal maken van nirmatrelvir/ritonavir	59.784	59.784	59.784
Scenario 2a: afnemend aantal besmettingen per jaar, risicogroep op basis van SWAB			
	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal positieve tests bij volwassenen	3.674.847	1.837.423	918.712
Waarvan symptomatisch (100%-35,1%)	2.384.976	1.192.488	596.244
Met een verhoogd risico (1,4%)	33.380	16.690	8.345
Geschikt voor gebruik van nirmatrelvir/ritonavir (100%-19%)	27.097	13.549	6.774
Marktpenetratie (100%)	100%	100%	100%
Totaal aantal patiënten dat gebruik zal maken van	27.097	13.549	6.774

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

nirmatrelvir/ritonavir			
Scenario 2b: afnemend aantal besmettingen per jaar, risicogroep op basis van NHG			
	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal positieve tests bij volwassenen	3.674.847	1.837.423	918.712
Waarvan symptomatisch (100%-35,1%)	2.384.976	1.192.488	596.244
Met een verhoogd risico			
-door verminderde afweer (1,4%)	33.380	16.690	8.345
-door comorbiditeit, negatieve serologiestatus (33,4*9%)	71.830	35.915	17.957
Geschikt voor gebruik van nirmatrelvir/ritonavir (100%-19%)	85.406	42.703	21.352
Marktpenetratie (50%)	50%	50%	50%
Totaal aantal patiënten dat gebruik zal maken van nirmatrelvir/ritonavir	42.703	21.352	10.676

2.2 Substitutie

In de huidige situatie kunnen patiënten met de betreffende indicatie gebruik maken van inhalatiecorticosteroiden, op basis van de NHG-standaard (en de SWAB-leidraad).^[3, 2] Dit advies is gebaseerd op verschillende klinische studies waarbij gebruik werd gemaakt van budesonide.^[22-24] De studies laten een mogelijk gunstig effect zien van budesonide in vergelijking met *usual care* maar niet statistisch significant. In de cijfers van de GIP-databank is geen stijging in het gebruik van budesonide te zien in de afgelopen 2 jaar dus momenteel wordt dit waarschijnlijk nauwelijks gebruikt voor het voorkomen van ernstige COVID-19.^[25] Het Zorginstituut verwacht dat dit in de toekomst daarom ook niet of nauwelijks voorgeschreven zal worden voor de betreffende indicatie. In deze BIA wordt aangenomen dat nirmatrelvir/ritonavir geen geneesmiddelen zal substitueren.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Nirmatrelvir/ritonavir is beschikbaar in tabletten van 150 mg + 100 mg. Elke roze filmomhulde tablet bevat 150 mg nirmatrelvir en elke witte filmomhulde tablet bevat 100 mg ritonavir.^[1] De aanbevolen dosering is 300 mg nirmatrelvir (2 tabletten van 150 mg) samen met 100 mg ritonavir (1 tablet van 100 mg). De tabletten dienen om de 12 uur tegelijk oraal toegediend te worden. De behandelduur is 5 dagen. Er wordt aanbevolen om de kuur altijd af te maken, ook wanneer de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen wegens ernstige of kritieke COVID-19.^[1] In totaal bestaat één kuur uit 20 tabletten nirmatrelvir 150 mg en 10 tabletten ritonavir 100 mg. De apotheekinkoopprijs van een kuur nirmatrelvir/ritonavir bedraagt €1.242,00.

Het Zorginstituut sluit echter niet uit dat de behandelduur in de praktijk bij sommige patiënten langer zal zijn. Pfizer start namelijk op korte termijn een klinische studie naar de inzet van nirmatrelvir/ritonavir bij immuungecompromiteerde patiënten waarbij een behandelduur van 5, 10 en 15 dagen onderzocht wordt.^[26] In deze BIA wordt voorsnogen met een behandelduur van 5 dagen gerekend.

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

2.4 Aannames

De berekeningen in deze BIA zijn gebaseerd op de aannames die zijn weergegeven in **tabel 3**.

Tabel 3: overzicht van alle aannames per scenario

Aanname	Scenario			
	1a	1b	2a	2b
Het aantal positieve tests bij volwassenen is 3.674.847 per jaar	x	x		
Het aantal positieve tests bij volwassenen is 3.674.847 in jaar 1 en neemt daarna elk jaar met 50% af			x	x
Van alle positieve tests is 35,1% asymptomatisch	x	x	x	x
Van de personen met een positieve test, heeft 1,4% een verhoogd risico op een ernstig beloop (SWAB)	x		x	
Van de personen met een positieve test, heeft 1,4% een verhoogd risico op een ernstig beloop door een verminderde afweer en 33,4%*9% heeft een sterk verhoogd risico op een ernstig beloop door comorbiditeit/klinische conditie en is verondersteld seronegatief (NHG)		x		x
Van alle patiënten met een positieve test en een verhoogd risico, kan 19% geen gebruik maken van nirmatrelvir/ritonavir vanwege een contra-indicatie of vanwege gebruik van andere medicatie (interactieprofiel)	x	x	x	x
Alle patiënten met een verhoogd risico op ernstige COVID-19 worden binnen 5 dagen na de start van de symptomen gediagnosticeerd en kunnen de behandeling kan starten	x	x	x	x
In de situatie waarbij de SWAB-richtlijn wordt aangehouden, is de marktpenetratie 100%	x		x	
Bij een hoog en gelijkblijvend aantal besmettingen en positieve tests, en bij de doelgroep op basis van de NHG-standaard zal de marktpenetratie 70% zijn		x		
In de situatie waarbij de NHG-standaard wordt aangehouden en waarbij het aantal besmettingen afneemt, zullen artsen meer terughoudend zijn in het voorschrijven van nirmatrelvir/ritonavir. De marktpenetratie is 50%.				x
Er vindt geen substitutie van andere geneesmiddelen plaats	x	x	x	x

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

3 Budgetimpactanalyse

In **tabel 4** staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer nirmatrelvir/ritonavir wordt opgenomen in het GVS. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Op basis van scenario 1b zou de budgetimpact €74,3 miljoen per jaar bedragen. In het geval van scenario 2a zou de budgetimpact echter een stuk lager zijn, namelijk €33,7 miljoen in jaar 1 en €8,4 miljoen in jaar 3.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van nirmatrelvir/ritonavir aan het GVS

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Scenario 1a	€33.654.503	€33.654.503	€33.654.503
Scenario 1b	€74.252.295	€74.252.295	€74.252.295
Scenario 2a	€33.654.503	€16.827.252	€8.413.626
Scenario 2b	€53.037.353	€26.518.677	€13.259.338

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

4 Conclusie

Rekening houdend met aannames omtrent het aantal (symptomatische) besmettingen, het percentage mensen met een verhoogd risico op ernstige COVID-19 dat in aanmerking komt en de marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) bij COVID-19 gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €33,7 tot €74,3 miljoen in jaar 1 en €8,4 tot €74,3 miljoen in jaar 3.

Het Zorginstituut sluit niet uit dat in de praktijk ook patiënten met een minder hoog risico en/of patiënten met een positief veronderstelde serologiestatus, nirmatrelvir/ritonavir voorgeschreven zullen krijgen.

Het Zorginstituut benadrukt dat de aannames, berekeningen en uitkomsten in deze BIA uiterst onzeker zijn. Het is dan ook niet mogelijk om een scenario aan te wijzen die het meest realistisch wordt geacht.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 10 oktober 2022.

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

5 Referenties

1. EMA. SmPC Paxlovid. 2022. Geraadpleegd op via.
2. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid. Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2). 2021. Geraadpleegd op 7 september 2022 via https://swab.nl/nl/covid-19#to_34.
3. El Bouazzaoui L, Bouma M, ^{5.1.2e} et al. NHG-standaard COVID-19. 2022. Geraadpleegd op 24 oktober 2022 via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/covid-19#volledige-tekst-niet-aanbevolen-overige-medicamenteuze-behandelingen>.
4. 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.
5. Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid. Coronascenario's doordacht: Handreiking voor noodzakelijke keuzes. 2022. Geraadpleegd op 7 september via <https://www.wrr.nl/publicaties/publicaties/2022/09/05/coronascenarios-doordacht-handreiking-voor-noodzakelijke-keuzes>.
6. Rijksoverheid. Cijferverantwoording. 2022. Geraadpleegd op 8 september 2022 via <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/verantwoording#leeftijdsgroepen-in-grafieken>.
7. Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. Proc Natl Acad Sci U S A 2021; 118.
8. Ma Q, Liu J, Liu Q, et al. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open 2021; 4: e2137257.
9. RIVM (2022). Vaccinatie bij afweerstoornis. from <https://www.rivm.nl/covid-19-vaccinatie/vragen-achtergronden/afweerstoornis>.
10. Nierstichting. Dialyse: soorten dialyse, aantal patiënten en gevolgen. 2021. Geraadpleegd op via https://nierstichting.nl/documents/191/fs6-dialyse_vormen_aantal_patienten_en_gevolgenweb_pLADmBM.pdf.
11. CBS. Bevolking op 1 januari en gemiddeld; geslacht, leeftijd en regio. 2022. Geraadpleegd op 8 september 2022 via <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/03759ned/table?dl=39E0B>.
12. van Oostrom SH, Picavet HS, van Gelder BM, et al. Multimorbidity and comorbidity in the Dutch population - data from general practices. BMC Public Health 2012; 12: 715.
13. Eurostat. People having a long-standing illness or health problem, by sex, age and educational attainment level. 2022. Geraadpleegd op 8 september 2022 via https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-datasets/-/hlth_silc_04.
14. Razzaghi H, Wang Y, Lu H, et al. Estimated County-Level Prevalence of Selected Underlying Medical Conditions Associated with Increased Risk for Severe COVID-19 Illness - United States, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69: 945-50.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. High-risk groups for COVID-19. Geraadpleegd op 8 september 2022 via <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/high-risk-groups>.
16. RIVM - LCI. Richtlijnen & Draaiboeken: COVID-19. 2022. Geraadpleegd op via <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>.
17. CBS. Lengte en gewicht van personen, ondergewicht en overgewicht; vanaf

1981. 2022. Geraadpleegd op 8 september 2022 via <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/81565NED/table?ts=1662646491888>.
18. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe COVID-19 and Mortality in High Risk Patients. *Clin Infect Dis* 2022.
 19. RIVM (2022). COVID-19 vaccinaties. Retrieved 12 oktober 2022, from <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/landelijk/vaccinaties>.
 20. Addo IY, Dadzie FA, Okeke SR, et al. Duration of immunity following full vaccination against SARS-CoV-2: a systematic review. *Arch Public Health* 2022; 80: 200.
 21. Rijksoverheid (2022). Herhaalprik tegen corona. Retrieved 24 oktober 2022, from <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/coronavirus-vaccinatie/aanpak-coronavaccinatie/herhaalprik>.
 22. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 763-72.
 23. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* 2021; 398: 843-55.
 24. Halpin DMG, Singh D and Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J* 2020; 55.
 25. GIPdatabank. Aantal gebruikers 2017-2021 voor ATC-subgroep R03BA02 : Budesonide. 2022. Geraadpleegd op 9 september 2022 via https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel_g_00-totaal=B_01-basis&tabel_h_00-totaal=B_01-basis&geg=qebr&spec=&item=R03BA02.
 26. Clinicaltrials.gov (2022). A Study to Learn About the Study Medicines (Called Nirmatrelvir/Ritonavir) in People 12 Years Old or Older With COVID-19 Who Are Immunocompromised. Retrieved 13 oktober 2022, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05438602?term=nirmatrelvir&draw=4&rank=4>.

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19 | 10 oktober 2022

6 Bijlage

Tabel B1: vaccinatiegraad per leeftijdsgroep

	Aantal personen ^[19]	% complete basisserie coronavaccinaties ^[19]	% herhaalvaccinatie ^[19]
60-69 jaar	2.219.618	89%	19%
70-79 jaar	1.718.047	93%	45%
80 jaar en ouder	919.460	92%	45%
Totaal 60 jaar en ouder	4.857.125	91%*	33%*

*berekend met behulp van de gegevens van het RIVM^[19]

De basisserie coronavaccinaties bestaat uit 1, 2 of 3 vaccinaties, afhankelijk van welk vaccin iemand heeft gehad (1 vaccinatie: Janssen; 2 vaccinaties: BioNTech/Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Novavax); immungecompromitteerde patiënten kregen een basisserie van 3 vaccinaties.