

Kommission „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“ in Kooperation mit den wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

Bundesministerium für Gesundheit

Abteilung 1 "Arzneimittel, Medizinprodukte und Biotechnologie"
z. Hd. Abteilungsleiter Thomas Müller
Friedrichstraße 108
0117 Berlin
Thomas.Mueller@bmg.bund.de

8. Dezember 2021

Stellungnahme zu

Molnupiravir

(Behandlung von nicht-hospitalisierten Patient*innen¹ mit COVID-19 und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf)

Zusammenfassung

Es besteht ein großer, ungedeckter Bedarf an wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung von Patient*innen mit COVID-19. Molnupiravir ist das orale Prodrug eines synthetischen Nukleosid-Analogons. Die aktuell verfügbaren Daten und Empfehlungen können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Bei nicht-hospitalisierten Patient*innen mit COVID-19 ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf², aber mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf, reduzierte die Gabe von Molnupiravir über 5 Tage (2x800mg/Tag) die Hospitalisierungs- und/oder Sterberate gegenüber Placebo von 9,7% auf 6,8%. Daten aus einer Interim-Analyse der ersten Kohorte der Zulassungsstudie hatten eine stärkere Risikoreduktion von 14,1 auf 7,3% gezeigt.
- Die Gabe von Molnupiravir erfolgt innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn. Die Verträglichkeit ist gut. Es gibt bisher keine Hinweise auf Medikamenteninteraktionen. Schwangerschaft und Stillperiode sind Kontraindikationen. Kinder und Jugendliche wurden in die Zulassungsstudie nicht aufgenommen. Molnupiravir ist mutagen, das klinische Risiko wird von der FDA als gering eingeschätzt.
- Die bisher vorliegenden Daten lassen zahlreiche Fragen offen. Eine Publikation der Daten in einem Peer-Review-Journal liegt bisher nicht vor. Die exakte Quantifizierung des Zusatznutzens von Molnupiravir im derzeitigen, deutschen Versorgungskontext ist aktuell nicht möglich.
- Die aufgrund der Einschlusskriterien (Adipositas (BMI ≥ 30), Alter >60 Jahre, COPD, Diabetes mellitus, schwere kardiale Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, chronische Niereninsuffizienz, aktive Krebserkrankung, andere Risikofaktoren) definierte Zielgruppe ist groß. Bei begrenzter Verfügbarkeit ist eine patientenindividuelle Abwägung durch die behandelnden Ärzt*innen erforderlich. Entscheidungskriterien für Molnupiravir sind insbesondere hohes Alter und das Vorliegen mehrerer Risikofaktoren. Bei immunsupprimierten Patient*innen mit unzureichender Impfantwort wird präferenziell die Gabe monoklonaler Antikörper empfohlen.

Für an COVID-19 erkrankte Patient*innen ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf stehen mit Molnupiravir und den monoklonalen Antikörpern jetzt, und in Zukunft weitere, unterschiedliche Arzneimittel zur Verfügung. Angesichts der Unsicherheiten sind Register zur engmaschigen Erfassung von Wirksamkeit und Sicherheit erforderlich. Gleichzeitig sollen begleitende Studien (Antikörper, Viruslast, Monitoring, Immunantwort, Pharmakovigilanz u. a.) initiiert und gefördert werden.

¹ Die Bezeichnung folgt den Einschlusskriterien der Zulassungsstudie. Patient*innen, die aufgrund einer anderen Erkrankung als COVID-19 hospitalisiert wurden, sind von einer möglichen Behandlung mit Molnupiravir nicht ausgeschlossen.

² Die Einschlusskriterien der Zulassungsstudien für dieses und andere neue Arzneimittel definierten den Krankheitsstatus als „mild oder moderat“. Gemäß der aktuellen 11-Punkte-Analogskala der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entsprechen die Einschlusskriterien dem Status „mild“. Wir fassen die Patient*innengruppe unter dem Begriff „kein zusätzlicher Sauerstoffbedarf“ zusammen.

Einführung

SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen Viren (Community acquired respiratory viruses = CARV), die obere und untere Atemwegsinfektionen auslösen können. Es wurde Ende 2019 in China als Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19 identifiziert. Inzwischen sind weltweit Infektionen bei über 250.000.000 Personen dokumentiert, über 5.000.000 Patient*innen sind verstorben [1]. Die aktuellen Zahlen des Robert Koch-Instituts zeigen, dass in Deutschland fast 6.000.000 Patient*innen an COVID-19 erkrankt und inzwischen über 100.000 verstorben sind [2].

Während die Infektion bei der großen Mehrzahl der SARS-CoV-2-positiven Personen a- oder oligosymptomatisch verläuft, kann COVID-19 bei 10-15% der Infizierten ein komplexes, lebensbedrohliches Krankheitsbild auslösen [1]. Schon frühzeitig in der Pandemie wurden Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf identifiziert [3-6]. Hierzu gehören insbesondere höheres Alter, Adipositas mit BMI >30 kg/m², schwere kardiovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, chronische Nierenerkrankung, einschl. Dialyse, Diabetes mellitus, aktive Krebserkrankung, Immunsuppression einschl. antineoplastische Therapie bei malignen Erkrankungen, und andere.

Stand der Therapie

Im ersten Jahr der Pandemie war die Therapie weitestgehend supportiv und Empirie-basiert. Ausnahmen auf der Basis randomisierter klinischer Studien waren der Einsatz von Dexamethason und Remdesivir. In den letzten Monaten hat sich die Situation geändert. Ein Fokus der Therapie ist jetzt die frühzeitige Behandlung von Patient*innen mit dem Ziel der Verhinderung schwerer, klinischer Verläufe.

Aktuelle Daten randomisierter klinischer Studien sind in Tabelle 1 zusammengefasst:

Tabelle 1: Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Verhinderung schwerer Verläufe von COVID-19

| Studie ¹ | Patient*innen ² | Kontrolle | Neue Therapie | N ³ | Hospitalisierung / Tod ⁴ | EMA Status |
|---------------------|--|-----------|--|----------------|--------------------------------------|---|
| BLAZE-1 [7, 8] | leichte/moderate Erkrankung ⁵ erhöhtes Risiko für schweren Verlauf | Placebo | Bamlanivimab 2.800 mg + Etesevimab 2.800 mg i.v. als Einmalgabe | 1035 (1:1) | 5,8 vs 0,8 ⁶ p < 0,001 | 29. 10. 2021 erster Zulassungsantrag zurückgezogen |
| | | Placebo | Bamlanivimab 700 mg + Etesevimab 1.400 mg i.v. als Einmalgabe | 769 (2:1) | 7,0 vs 2,1 p < 0,001 | |
| CT-P59 3.2 [9] | leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf | Placebo | Regdanvimab 40mg/kg KG i.v. als Einmalgabe | 1315 (1:1) | 11,1 vs 3,1 p < 0,0001 | 12. 11. 2021 Zulassung |
| COV-2067 [10-12] | leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf | Placebo | Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg (REGENCOV) i.v./s.c. als Einmalgabe | 1484 (1:1) | 3,2 vs 1,0 p < 0,0024 | 12. 11. 2021 Zulassung |
| | | Placebo | Casirivimab 1200 mg + Imdevimab 1200 mg (REGENCOV) i.v./s.c. als Einmalgabe | 2696 (1:1) | 4,6 vs 1,3 p < 0,0001 | |

| | | | | | | |
|---------------------|--|---------|--|---------------|---|--|
| EPIC-HR [13] | leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf | Placebo | PF-07321332 150 mg bid + Ritonavir 100 mg bid p.o. über 5 Tage | 784 (1:1) | 6,7 vs 1,0 ⁷ p < 0,0001 | |
| TOGETHER [14] | leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf | Placebo | Fluvoxamin 100 mg bid p.o. über 10 Tage | 1497 | 16,0 vs 11,0 ⁸ p < 0,0001 | |
| MOVE-OUT [15-17] | leichte/moderate COVID-19 Erkrankung erhöhtes Risiko für schweren Verlauf | Placebo | Molnupiravir 800 mg bid p.o. über 5 Tage | 1. Auswertung | | |
| | | | | 765 (1:1) | 14,1 vs 7,3 p = 0,0012 | |
| | | | | 2. Auswertung | | |
| | | | | 1433 (1:1) | 9,7 vs 6,8 p = 0,0218 | |

¹ Name der klinischen Studie; ² Kurzcharakteristik; ³ N - Anzahl Patient*innen, Randomisierung in Klammern; ⁴ Composite Endpoint aus Hospitalisierung oder Tod jeder Ursache, an Tag 29, als Rate in %; ⁵ Definition nach den Einschlusskriterien der Studie; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; ⁷ Ergebnisse bei Behandlung innerhalb von 5 Tagen; bei Auswertung der Behandlung innerhalb von 3 Tagen betragen die Raten **7,0 vs 0,8%**; ⁸ Hospitalisierung definiert als Notwendigkeit weiterer Behandlung in der Notaufnahme oder Transfer in ein Krankenhaus der Maximalversorgung;

Molnupiravir

Grundlagen

Molnupiravir ist das orale Prodrug eines synthetischen Nukleosid-Analogons (*N*⁴-Hydroxycytidin, NHC). Es hemmt die virale RNA-Replikation. Molnupiravir wird oral appliziert.

Studien

Die Zulassungsstudie MOVE-out wurde an 82 Zentren in 12 Ländern durchgeführt. Aufgenommen wurden nicht-hospitalisierte Patient*innen mit gesicherter SARS-CoV-2-Infektion und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf. Kriterien waren (alphabetische Reihenfolge):

- Adipositas (BMI \geq 30)
- Alter >60 Jahre
- COPD
- Diabetes mellitus
- Kardiale Erkrankung (koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie)
- Krebs, aktive Erkrankung
- Lungenerkrankung, chronisch
- Niereninsuffizienz, chronisch

Bei den eingeschlossenen Patient*innen war Adipositas der häufigste Risikofaktor (76,5%), gefolgt von Alter (13,7%), Diabetes mellitus (13,5%) und kardialen Erkrankungen (10,1%). Aufgrund von Mehrfachnennungen liegt die Gesamtzahl der Risikofaktoren über 100%.

49% der Patient*innen erhielten Molnupiravir innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn.

Die Studienergebnisse wurden auf wissenschaftlichen Kongressen [15] und in den öffentlichen Medien [16] präsentiert sowie für die Zulassungsbehörden zusammengestellt [17]. Eine Publikation in einem Peer-Review-Journal liegt bisher nicht vor.

Endpunkte

Primärer Endpunkt war die Hospitalisierungs- und/oder Sterberate an Tag 29. Hier zeigte sich in der ersten Analyse von 765 Patient*innen fast eine Halbierung der Hospitalisierungs-/Sterberate (14,1 vs 7,3%, $p=0,0012$) [14]. In einer aktuellen Pressemitteilung mit Auswertung von 1.433 Patient*innen ist die Reduktion geringer (9,7 vs 6,8%, $p=0,0218$) [15].

In der ersten Auswertung lag die Rate unerwünschter Ereignisse mit 39,6 vs 35,0% und die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse mit 14,0 vs 7,3% jeweils im Placebo-Arm höher als im Molnupiravir-Arm. Häufigste Nebenwirkung war Diarrhoe, häufiger im Molnupiravir-Arm trat Übelkeit auf.

Daten einer multiparametrischen Differenzierung der Wirksamkeit nach den verschiedenen Risikokriterien liegen bisher nicht vor.

Kinder/Jugendliche

In die Studie MOVE-OUT wurden nur Erwachsene eingeschlossen. Bislang liegt keine Evidenz für die klinische Wirksamkeit bei Kindern vor. Eine ausführliche Stellungnahme zur medikamentösen Therapie von COVID-19 bei Kindern ist publiziert [18].

Aufgrund der aktuellen Datenlage bei pädiatrischen Patient*innen, des Verlaufs der Erkrankung im Kindesalter und der potenziellen Nebenwirkungen kann der Einsatz bei pädiatrischen Patient*innen analog der US-amerikanischen Empfehlungen bei anderen Anti-SARS-CoV-2-Arzneimitteln generell nicht empfohlen werden [19].

Diskussion

Es besteht ein großer ungedeckter Bedarf an wirksamen Arzneimitteln zur kausalen Therapie von COVID-19. Die ersten, über die öffentlichen Medien verbreiteten und dann den Zulassungsbehörden vorgelegten Daten zu Molnupiravir zeigten eine etwa 50%ige Reduktion der Hospitalisierungs- und/oder Sterberate an Tag 29. Die aktuelle Auswertung der größeren Kohorte zeigte eine relative Risikoreduktion um etwa 30%. Die absolute Risikoreduktion liegt bei 3 % [0,1 – 5,9], die number needed to treat (NNT) bei 34. Die Studie wurde im Oktober 2020 gestartet. Die Rekrutierung korrelierte mit dem Beginn der Impfkampagnen. Ob die Senkung der Risikoreduktion im Studienverlauf auf den Impfschutz oder andere Faktoren wie Virusvarianten, Änderungen in der Risikopopulation o. a. zurückzuführen ist, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden.

Das Medikament wird als gut verträglich beschrieben. Eine offene Frage ist das Risiko der Mutagenität. NHC wird in virale RNA eingebaut, anschließend verlängert als Vorlage für die RNA-abhängige RNA-Synthese verwendet. Kürzlich wurde ein zweistufiger Prozess der Mutagenese identifiziert [20]. Die FDA stuft das Risiko auf der Basis von negativen *in vivo*-Assays und aufgrund der kurzen Expositionszeit als niedrig ein [17].

Molnupiravir soll nicht bei Schwangeren eingesetzt werden. Bei Unsicherheit wird für Patient*innen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest empfohlen. Molnupiravir soll ebenfalls nicht in der Stillperiode eingesetzt werden.

Weitere, offene Fragen sind die Verträglichkeit von Molnupiravir bei zunehmendem Einsatz außerhalb klinischer Studien, die Generierung von resistenten Mutanten durch Selektionsdruck und ggf. eine negative Beeinflussung der langfristigen Immunität gegen SARS-CoV-2 durch die Therapie mit zielgerichteten Arzneimitteln.

Angesichts der Unsicherheiten in der Wirksamkeit von Molnupiravir sind Register zur engmaschigen Erfassung von Wirksamkeit und Sicherheit erforderlich. Gleichzeitig sollen begleitende Studien (Antikörper, Viruslast, Monitoring, Immunresponse, Pharmakovigilanz u.a.) initiiert und gefördert werden.

Auch in der Pandemie darf die Patientensicherheit nicht vernachlässigt werden. Angesichts unklarer Risiken, möglicher unerwünschter Langzeiteffekte und alternativen Therapieoptionen in Form der monoklonalen Antikörper sollte der Einsatz von Molnupiravir mit ärztlicher Verordnung, nach sorgfältiger Aufklärung und mit strukturierter Nachbeobachtung erfolgen.

Literatur / Referenzen

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV_node.html;jsessionid=57B91F291A3125A8213D01E6115FE532.internet081
3. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?_blob=publicationFile
4. https://www.dgim.de/fileadmin/user_upload/PDF/Publikationen/Archiv/Positionspapiere_und_Stellungnahmen/FINAL_DGIM_20210107_Stellungnahme_STIKO-COVID-19.pdf
5. <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html#result-list>
6. Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 - Living Guideline, Stand 5. Oktober 2021. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/113-001LG.html>
7. Chen P, Nirula A, Heller B et al.: SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 384:229-237, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2029849](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029849)
8. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P et al.: Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021 Jan 21. DOI: [10.1001/jama.2021.0202](https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202)
9. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkirona-epar-product-information_en.pdf
10. Weinreich DM, SivapalasingamS, Norton T et al.: REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 384:238-251, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2035002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002)
11. Weinreich DM, SivapalasingamS, Norton T et al.: REGEN-COV2 Antibody Combination and outcomes in outpatients with Covid-19. N Engl J Med 385:e81, published Dec 1, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2108163](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108163)
12. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ronapreve>
13. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Medeiros-Silva DC et al.: Effect of early treatment with flvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. Lancet Glob Health Oct 27, 2021. Online ahead of print. DOI: [10.1016/S2214-109X\(21\)00448-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00448-4)
14. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-seeks-emergency-use-authorization-novel-covid-19>
15. Johnson MG et al.: Molnupiravir MOVE-OUT, Phase 3: Interim Analysis. [Poster #2968. Presented at Virtual ASTMH; Nov 2021](#)
16. <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-results-from-move-out-study-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-in-at-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19/>
17. Molnupiravir. U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. FDA Briefing Document. Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting, November 30, 2021.

18. <https://dgp.de/stellungnahme-medikamentoesen-behandlung-kindern-covid-19/>
19. Wolf J, Abzug MJ, Gattier RL et al.: Initial Guidance on Use of Monoclonal Antibody Therapy for Treatment of COVID-19 in Children and Adolescents. J Pediatric Infect Dis Soc 2021 Jan 3; p175. DOI: [10.1093/jpids/piaa175](https://doi.org/10.1093/jpids/piaa175)
20. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J et al.: Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. Nat Struct Mol Biol 28:740-746, 2021. DOI: [10.1038/s41594-021-00651-0](https://doi.org/10.1038/s41594-021-00651-0)

Beteiligte Fachgesellschaften und Arbeitskreise (alphabetische Reihenfolge)

DEGAM – Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGI – Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

DGIIN – Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin

DGP – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

DGPI – Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie

STAKOB - Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger

Experten

Die Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Campus Virchow) in Kooperation mit Prof. Dr. Thorsten Bauer (DGP, Helios Klinikum Emil von Behring, Klinik für Pneumologie, Berlin), Prof. Dr. Oliver A. Cornely (DGHO, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Zentrum für Klinische Studien, Köln), Dr. Nicola Giesen (DGHO, Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Heidelberg), Prof. Dr. Stefan Kluge (DGIIN, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Intensivmedizin), Prof. Dr. Hanna Kaduszkiewicz, (DEGAM, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel), Nils Lilienthal (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn), Dr. Jakob Malin (DGI, Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin, Abteilung Infektiologie, Köln), Dr. med. Agata Mikolajewska (STAKOB, Robert Koch-Institut, Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene (ZBS), Berlin), Dr. Michaela Niebank (RKI, Berlin), Dr. Monika Nothacker (AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement c/o Philipps Universität Marburg, Marburg), Prof. Dr. Michael Pfeifer (DGP, Klinik Donaustauf, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Pneumologie), Prof. Dr. Mathias W. Pletz (DGI, Universitätsklinikum Jena, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena), Prof. Dr. Bernd Salzberger (DGI, Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Infektiologie), Prof. Dr. Hortense Slevogt (DGP, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin I), PD Dr. Christoph Spinner (DGI, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München), Prof. Dr. Tobias Tenenbaum (DGPI, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Infektiologie und Pneumologie, Mannheim), PD Dr. Timo Wolf (STAKOB, Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik II, Infektiologie) und Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal (DGHO, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Intern. Onkologie, Jena) unter Einbindung der AG Therapie des STAKOB erarbeitet.