

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

20. Februar 2023

**Erneute Stellungnahme zu
Molnupiravir (Lagevrio®)
(Behandlung von nicht-hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19
und hohem Risiko für einen schweren Verlauf)**

Zusammenfassung

Die klinischen Verläufe von Patientinnen und Patienten (Pat.), die aktuell an COVID-19 erkranken, sind in der Regel mild und erfordern keine Hospitalisierung. Als Ursache der Änderung des Krankheitsbildes werden vor allem der Schutz durch COVID-19-Schutzimpfungen und stattgehabte Infektionen sowie das veränderte Spektrum der SARS-CoV-2-Varianten angesehen. Weiterhin besteht allerdings ein ungedeckter Bedarf an wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung von Pat. mit COVID-19 und hohem Risiko für einen schweren Verlauf.

Molnupiravir ist das orale Prodrug eines synthetischen Nukleosid-Analogons. Es wird eingesetzt zur Behandlung von milder bis moderater COVID-19 bei Erwachsenen, bei denen das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf besteht. Neue Daten ändern die Einschätzung der Wirksamkeit von Molnupiravir.

- In der Zulassungsstudie MOVE-OUT mit 1.433 Pat. reduzierte die Gabe von Molnupiravir über 5 Tage (2x800mg/Tag) die Hospitalisierungs- und/oder Sterberate gegenüber Placebo von 9,7 auf 6,8%.
- Die Daten der im Januar 2023 publizierten Studie PANORAMIC mit 26.411 Pat. zeigten bei überwiegend mehrfach geimpften Pat. eine insgesamt geringe Rate von Hospitalisierung oder Tod. In dem kombinierten Endpunkt war Molnupiravir einer symptomatischen Therapie mit 1,0% versus 1,0% nicht überlegen (Odds Ratio 1,06). Die Viruslast wurde unter Molnupiravir schneller gesenkt. Auch die Zeit bis zur Rückbildung von Symptomen war kürzer.

Molnupiravir ist ein wirksames Virostatikum in Bezug auf die Senkung der Viruslast und die Rückbildung von Symptomen. Das Ziel einer Senkung der Hospitalisierungs- und der Sterberate in der Gesamtgruppe der Pat. mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 wurde durch Molnupiravir allerdings nicht erreicht.

Molnupiravir kann, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind, bei Pat. mit COVID-19 und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf zur Verkürzung der Krankheitsdauer eingesetzt werden [1]. Hierzu können auch Pat. gehören, bei denen Nirmatrelvir/Ritonavir aufgrund des Risikos klinisch relevanter Arzneimittelinteraktionen nicht indiziert ist. Die Entscheidung über den Einsatz erfolgt patientenindividuell. Die Zahl der mit Molnupiravir behandelten Pat. wird durch die Daten der PANORAMIC-Studie sinken.

Einführung

SARS-CoV-2 gehört zu den respiratorischen Viren (Community acquired respiratory viruses = CARV), die Infektionen der oberen und der unteren Atemwege auslösen können. Es wurde Ende 2019 in China als Auslöser der Infektionskrankheit COVID-19 identifiziert. Inzwischen sind weltweit Infektionen bei über 670.000.000 Personen dokumentiert, über 6.800.000 Pat. sind verstorben [2]. Die aktuellen Zahlen des Robert Koch-Instituts zeigen für Deutschland fast 38.000.000 registrierte Erkrankungen und über 160.000 Todesfälle [3]. Die Pandemie verlief wellenförmig, in den letzten Wochen wurde wieder ein leichter Anstieg der Erkrankungszahlen und der Aufnahme auf den Intensivstationen berichtet [3, 4].

Während die Infektion bei der großen Mehrzahl der SARS-CoV-2-positiven Personen a- oder oligosymptomatisch verläuft, kann COVID-19 bei Risikopersonen ein komplexes, lebensbedrohliches Krankheitsbild auslösen. In Leitlinien wurden Risiko-adaptierte Empfehlungen zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie gegeben [1]. Schon frühzeitig in der Pandemie wurden Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf identifiziert. Hierzu gehören aktuell insbesondere ungeimpfte Personen, alte Menschen und immungeschwächte Pat. [4]

Therapiemöglichkeiten

Als Arzneimittel zur Therapie von Pat. mit COVID-19 sind monoklonale Antikörper und Virostatika verfügbar. Therapie zur Verfügung. Durchgehend führten diese Medikamente in den Zulassungsstudien zur signifikanten Senkung der Hospitalisierungsrate, nicht aber zur Senkung der Sterblichkeit. Der Einsatz der monoklonalen Antikörper wird derzeit zunehmend kritisch gesehen. Hintergrund ist die weiterhin zunehmende Zahl von strukturverändernden Mutationen im Spike-Protein, der Bindungsregion der bisher zugelassenen Antikörper an SARS-CoV-2.

Zugelassene Virostatika sind Molnupiravir, Nirmatrelvir/Ritonavir und Remdesivir. Molnupiravir ist das orale Prodrug eines synthetischen Nukleosid-Analogons (N⁴-Hydroxycytidin, NHC). Es hemmt die virale RNA-Replikation. Molnupiravir wird oral appliziert.

Molnupiravir

Daten randomisierter Studien

Es liegen Daten aus zwei großen, randomisierten Studien zum Vergleich von Molnupiravir versus den bisherigen Therapiestandard vor, siehe Tabelle 1.

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

Studie ¹	Pat. ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ³	Hospitalisierung / Tod ⁴
MOVE-OUT [6-8]	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 ⁵ p = 0,0012
				2. Auswertung	
				1433 (1:1)	9,7 vs 6,8 p = 0,0218
PANORAMIC [9]	leichte/moderate COVID-19 Erkrankung (symptomatische Erkrankung, ambulant) relevante Komorbidität	symptomatische Therapie	symptomatische Therapie und Molnupiravir 800 mg bid p.o. über 5 Tage	26.411 (1:1)	1,0 vs 1,0 n. s.

¹ Name der klinischen Studie; ² Kurzcharakteristik der Patientinnen und Patienten (Pat.); ³ N - Anzahl Pat., Randomisierung in Klammern; ⁴ Composite Endpoint aus Hospitalisierung oder Tod jeder Ursache, an Tag 29, als Rate in %; ⁵ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**;

MOVE-out

Die ersten Daten zur klinischen Wirksamkeit von Molnupiravir bei Pat. mit COVID-19 wurden in einer früheren Phase der Pandemie mit anderen dominierenden Virusvarianten und an nicht geimpften Personen gewonnen [6-8]. Die Zulassungsstudie MOVE-out wurde an 82 Zentren in 12 Ländern durchgeführt. Aufgenommen wurden nicht-hospitalisierte Pat. mit einer gesicherten SARS-CoV-2-Infektion und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf. Bei den eingeschlossenen Pat. 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 Pat. erhielten Molnupiravir innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn.

Primärer Endpunkt war die Hospitalisierungs- und/oder Sterberate an Tag 29. Hier zeigte sich in der ersten Analyse von 765 Pat. fast eine Halbierung der Hospitalisierungs-/Sterberate (**14,1 vs 7,3%**, p=0,0012) [6, 7]. In der Publikation mit Auswertung von 1.433 Pat. war die Reduktion geringer (**9,7 vs 6,8%**, p=0,0218) [8]. Spätere Auswertungen von Subgruppen deuteten auf eine Wirksamkeit auch bei immundefizienten Pat. hin [10].

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.

PANORAMIC

Im Januar 2023 wurden die Daten einer großen Plattform-Studie aus Großbritannien zum Vergleich von Molnupiravir versus supportiver Therapie publiziert [9]. In dieser Studie hatten 92% der Pat. mindestens drei Schutzimpfungen erhalten. Aufgenommen wurden nicht-hospitalisierte Patient*innen mit gesicherter SARS-CoV-2-Infektion und erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf. Die häufigsten Komorbiditäten waren chronische Lungenerkrankung (23%), arterielle Hypertonie (22%), Adipositas (15%), Immundefekt (9%) und kardiale Erkrankungen (8%).

Primärer Endpunkt war die Hospitalisierungs- und/oder Sterberate innerhalb von 28 Tagen nach Randomisierung. Hier zeigte sich in der Analyse der 24.611 randomisierten Pat. in beiden Armen eine Rate von Ereignissen (Hospitalisierung/Tod) von jeweils 1% (Odds Ratio 1,06; nicht signifikant). Allerdings war die Zeit bis zur Erholung mit **9 vs 15** Tagen signifikant kürzer im Molnupiravir-Arm. Auch eine stabile Erholung, die Selbsteinschätzung des Wohlbefindens und eine Rückbildung aller Symptome traten schneller im Molnupiravir-Arm auf. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei **0,4%** der Pat. im Molnupiravir-Arm und bei **0,3%** der Pat. im Kontrollarm berichtet.

Weitere Daten

Es gibt eine Reihe weiterer Studien zur Wirksamkeit von Molnupiravir bei Pat. mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf. In der randomisierten Studie AGILE CST-2 mit 180 geimpften und nicht-geimpften Pat. zeigte sich unter Molnupiravir gegenüber der Placebo-Gruppe eine kürzere Zeit bis zur PCR-Negativität (p=0,074) [11]. Spezifische Mutationen traten unter der Therapie mit Molnupiravir nicht auf [12].

Die große Mehrzahl der klinischen Studien bei Pat. mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf sind Kohortenstudien und/oder Subgruppenanalysen randomisierter Studien. Sie haben nicht dieselbe Evidenzstärke wie die oben beschriebenen Studien und haben deshalb keinen entscheidenden Einfluss auf die Empfehlungen zum Einsatz von Molnupiravir.

Diskussion

Es besteht weiterhin ein ungedeckter Bedarf an wirksamen Arzneimitteln zur kausalen Therapie von COVID-19. Die Daten zu Molnupiravir in der Studie MOVE-OUT zeigten einen signifikanten Unterschied gegenüber Placebo zugunsten des Virostatikums bei der Rate von Hospitalisierungen bzw. Todesfällen. In der ersten Auswertung lag diese Rate im Kontrollarm bei 14,1%, betraf also etwa jeden siebten Pat. In der finalen Analyse war der Unterschied weiterhin statistisch signifikant, aber deutlich geringer.

PANORAMIC ist die größte, randomisierte Studie zum Vergleich von Molnupiravir gegenüber symptomatischen Maßnahmen. Die große Mehrzahl der eingeschlossenen Pat. hatte ≥ 3 Schutzimpfungen erhalten. Die Rate an Hospitalisierungen bzw. Todesfällen lag nur noch bei 1% ohne Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Die Daten werden durch Ergebnisse von Metaanalysen unterstützt [13].

Molnupiravir war in PANORAMIC nicht uneffektiv. Die Viruslast wurde stärker gesenkt, die Zeit bis zur Rückbildung aller Symptome war kürzer, auch die Zeit bis zur subjektiven Erholung. Grundsätzlich ist zu diskutieren, ob die Endpunkte „Hospitalisierung / Todesfälle“ in Studien zu neuen Arzneimitteln bei COVID-19 weiterhin angemessen sind. Auch Parameter wie die Senkung der Symptomlast, Zeit bis zur Symptomfreiheit oder Rückkehr in das Arbeitsleben sind als primäre Endpunkte möglich.

Molnupiravir ist gut verträglich, die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist niedrig und nicht höher als im Kontrollarm. Aufgrund des Risikos der Mutagenität soll Molnupiravir nicht bei Schwangeren eingesetzt werden. Bei Unsicherheit wird für Patientinnen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest empfohlen. Molnupiravir soll ebenfalls nicht in der Stillperiode eingesetzt werden.

Zusätzliche Bedenken kommen aus der Virologie: Eine aktuelle Auswertung von mehr als 13 Millionen SARS-CoV-2-Sequenzen zeigt „Fingerabdrücke“ von Molnupiravir [14]. Diese Daten deuten darauf hin, dass Molnupiravir die Evolution multipler Mutationen induzieren kann, die sich potenziell verbreiten können [15]. Bei einer Studie zur breiten Anwendung von Molnupiravir mit anderen Therapiezielen ist ein engmaschiges virologisches Monitoring zu fordern.

Aufgrund der aktuellen Datenlage bei pädiatrischen Pat., des Verlaufs der Erkrankung im Kindesalter und der potenziellen Nebenwirkungen kann der Einsatz bei pädiatrischen Pat. generell nicht empfohlen werden [16].

Literatur / Referenzen

1. https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2022-09_1.pdf <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
3. <https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4>
4. <https://www.intensivregister.de/#/aktuelle-lage/zeitreihen>
5. <https://register.awmf.org/de/suche#keywords=COVID-19&sorting=relevance>
6. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-seeks-emergency-use-authorization-novel-covid-19>
7. Johnson MG et al.: Molnupiravir MOVE-OUT, Phase 3: Interim Analysis. [Poster #2968. Presented at Virtual ASTMH; Nov 2021](#)
8. Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med* 386: 509–520, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2116044](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044)
9. Butler CC, Hobs RFD, Gninigie OA et al.: Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet* 401:281-293, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)02597-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02597-1)
10. Johnson MG, Strizki JM, Brown ML et al.: Molnupiravir for the treatment of COVID-19 in immuno-

- compromised participants: efficacy, safety, and virology results from the phase 3 randomized, placebo-controlled MOVE-OUT trial. *Infection* 17:1-12, 2023. DOI: [10.1007/s15010-022-01959-9](https://doi.org/10.1007/s15010-022-01959-9)
11. Khoo SH, FitzGerald R, Saunders G et al.: Molnupiravir versus placebo in unvaccinated and vaccinated patients with early SARS-CoV-2 infection in the UK (AGILE CST-2): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 23:183-195, 2023. DOI: [10.1016/S1473-3099\(22\)00644-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00644-2)
 12. Donovan-Banfield I, Penrice-Randal R, Goldswain H et al.: Characterisation of SARS-CoV-2 genomic variation in response to molnupiravir treatment in the AGILE Phase IIa clinical trial. *Nat. Commun* 13:7284, 2022. DOI: [10.1038/s41467-022-34839-9](https://doi.org/10.1038/s41467-022-34839-9)
 13. Lawrence JM, Mirchandani M, Hill A: Evaluation of publication bias for 12 clinical trials of molnupiravir to treat SARS-CoV-2 infection in 13 694 patients with meta-analysis. *J Antimicrobiol Chemother* Jan 6;dkac440, 2023. DOI: [10.1093/jac/dkac440](https://doi.org/10.1093/jac/dkac440)
 14. Sanderson T, Hisner R, Donovan-Banfield I et al.: Identification of a molnupiravir-associated mutational signature in SARS-CoV-2 sequencing databases. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2023.01.26.23284998>, 2023.
 15. Callaway E: COVID drug drives viral mutations - and now some want to halt its use. *Nature* 614:399, 2023. DOI: [10.1038/d41586-023-00347-z](https://doi.org/10.1038/d41586-023-00347-z)
 16. 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; p1aa175. DOI: [10.1093/jpids/piaa175](https://doi.org/10.1093/jpids/piaa175)

Beteiligte Fachgesellschaften und Arbeitskreise (alphabetische Reihenfolge)

COVRIIN – Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin am Robert-Koch-Institut

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. Oliver A. Cornely (DGHO, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Zentrum für Klinische Studien, Köln), PD Dr. Nicola Giesen (DGHO, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart), Prof. Dr. Hanna Kaduszkiewicz, (DEGAM, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel), Prof. Dr. Stefan Kluge (DGIIN, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Intensivmedizin), 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), 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), 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.