

## Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®) bij COVID-19: werkzaamheid in de huidige context

Een recente meta-analyse door het KCE (met enkel inclusie van studies gepubliceerd na oktober 2022) toont een beschermend effect van nirmatrelvir + ritonavir (NR) tegen COVID-19-gerelateerde sterfte, hospitalisatie en progressie naar ernstige ziekte. Het gunstig effect op de mortaliteit is lager dan in een eerdere meta-analyse die studies includeerde tot en met oktober 2022. Deze lagere winst is te verklaren door een sterk gedaald risico van COVID-19-gerelateerde hospitalisatie en overlijden wegens de brede vaccinatiedekking, de aanwezigheid van minder virulente stammen (Omicron), en de immuniteit als gevolg van eerdere infecties.

De **hoge prijs** van Paxlovid® voor de maatschappij (± 975 euro per verpakking, terugbetaald in categorie b<sup>1</sup>) en **zeer veel mogelijke interacties met andere geneesmiddelen** zijn bijkomende elementen die van invloed zijn voor het opmaken van een kosten-baten- en risico-baten-analyse bij de behandeling met NR. Dit zeker in een Belgische context met zeer brede vaccinatiegraad en circulatie van weinig virulente stammen. De WGO-living guideline en Nederlandse richtlijnen en Britse richtlijnen geven aan dat NR enkel een specifieke plaats heeft bij (1) patiënten met ernstige comorbiditeiten en (2) immuungecompromiteerde patiënten.

**Paxlovid® (nirmatrelvir + ritonavir, hierna “NR” genoemd) wordt sinds 1 november 2023 terugbetaald** zie News Drugs in Folia november 2023 of klik op symbool b<sup>1</sup> ter hoogte van Paxlovid® in het Repertorium. Wij vonden het belangrijk om naar aanleiding van de terugbetaling alle evidentie tot op vandaag (situatie op 31/10/2023) samen te vatten.

### Wat wisten we vorig jaar?

Paxlovid® werd gecommercialiseerd in mei 2022. De meeste gegevens kwamen van de EPIC-HR studie (zie Recente informatie in Folia juni 2022).

De **EPIC-HR studie** is een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie die de werkzaamheid van NR onderzocht bij patiënten met niet-ernstige COVID-19, en met als primaire eindpunten hospitalisatie en overlijden. De deelnemers van deze studie waren **niet-gevaccineerde patiënten** met bevestigde COVID-19 (periode van de **delta-variant**) én ten minste één risicofactor voor een ernstig beloop, voornamelijk obesitas. De resultaten van deze studie toonden aan dat NR voordelen bood ten opzichte van behandeling met een placebo, met een significant lager percentage ziekenhuisopnames en overlijdens binnen de maand.

Hoewel deze bevindingen bemoedigend waren, bleven er echter vraagtekens bestaan met betrekking tot de werkzaamheid **bij gevaccineerde patiënten** en de effectiviteit tegen **nieuwe varianten, zoals Omikron**.

### Wat weten we nu?

Voor het schrijven van dit artikel hebben we ons voornamelijk gebaseerd op een meta-analyse over de werkzaamheid van NR door het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)<sup>1</sup>. De auteurs includeerden enkel studies met eindpunten hospitalisatie, mortaliteit en ziekteprogressie (gedefinieerd als het risico op opname op de afdeling intensieve zorgen en/of mechanische ventilatie, of als het risico op progressie van milde naar ernstige ziekte) gepubliceerd na 1 oktober 2022. De auteurs geven zo een update van de meta-analyse van Cheema et al.<sup>2</sup> die studies includeerde tot en met oktober 2022.

De KCE-meta-analyse includeerde dertig observationele studies, allemaal retrospectieve cohortstudies, en twee gerandomiseerde onderzoeken (van wisselende kwaliteit) met een totaal van 2 039 988 patiënten. Sommige studies includeerden ambulante patiënten met een SARS-CoV-2-infectie, ongeacht symptomen of risicofactoren, terwijl andere studies specifieke patiëntenpopulaties, zoals patiënten met hematologische maligniteiten of inflammatoire darmaandoeningen, of alleen gehospitaliseerde patiënten omvatten.

De meta-analyse toont dat NR een beschermend effect heeft op COVID-19-gerelateerde hospitalisatie, mortaliteit en progressie naar ernstige ziekte. **Tabel 1** toont de relatieve risico's en 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de verschillende eindpunten, uit (1) alle studies, (2) enkel studies met niet-gehospitaliseerde patiënten en (3) enkel studies met gevaccineerde patiënten.

**Tabel 1: Effect van NR zoals gevonden in de KCE-meta-analyse**

| Eindpunt                               | Alle studies |           | Enkel studies met niet-gehospitaliseerde hoog-risicopatiënten |           | Enkel gevaccineerde patiënten |           |
|----------------------------------------|--------------|-----------|---------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------|-----------|
|                                        | Pooled RR    | 95%-BI    | Pooled RR                                                     | 95%-BI    | Pooled RR                     | 95%-BI    |
| <b>Mortaliteit</b>                     | 0,36         | 0,25-0,52 | 0,34                                                          | 0,23-0,49 | 0,55                          | 0,45-0,68 |
| <b>Hospitalisatie</b>                  | 0,43         | 0,37-0,51 | 0,45                                                          | 0,37-0,55 | 0,52                          | 0,34-0,81 |
| <b>Hospitalisatie en/of overlijden</b> | 0,52         | 0,45-0,61 | 0,54                                                          | 0,46-0,64 | 0,58                          | 0,48-0,70 |
| <b>Progressie naar ernstige ziekte</b> | 0,54         | 0,41-0,73 | 0,47                                                          | 0,29-0,74 | 0,66                          | 0,43-1,01 |

## Discussie bij de resultaten van de meta-analyse

- De gerapporteerde effecten van NR waren consistent over de geïnccludeerde studies, al was er belangrijke heterogeniteit in de grootte van het effect en het studie-design. De KCE-auteurs melden dat voor het samengesteld eindpunt van overlijden en hospitalisatie publicatiebias mogelijk is. De meeste heterogeniteit in studieresultaten werd waargenomen voor het eindpunt ziekteprogressie, waar sommige studies een statistisch significant beschermend effect van NR rapporteerden, terwijl andere studies een niet-significant hoger risico op ziekteprogressie met NR vaststelden.
- De subgroepanalyse toont dat het effect van NR op mortaliteit mogelijk lager was bij **gevacineerde patiënten**, maar de betrouwbaarheidsintervallen van het effect overlappen.
- De KCE-meta-analyse rapporteert voor de 5 grootste geïnccludeerde studies (allemaal observationeel) de **“Number needed to Treat”** (NNT) voor het primaire eindpunt van de betreffende studie, uitgaande van het “pooled estimate” van de meta-analyse op dit eindpunt. De NNT's variëren enorm, afhankelijk van de gerapporteerde incidentie in de studies, gaande van 48 tot 426. De grote verschillen in NNT weerspiegelen de verschillen in risico van ernstige complicaties in de bestudeerde populaties, met verschillende vaccinatiegraad en risicoprofiel (voor meer informatie, zie tabel 5 in het KCE-rapport). Ter vergelijking, in de EPIC-studie bedroeg de NNT voor het eindpunt “hospitalisatie of overlijden binnen de maand” 18.

## Commentaar van het BCFI

- De meta-analyse door het KCE (met enkel studies gepubliceerd na oktober 2022) toont dat NR een beschermend effect heeft op COVID-19-gerelateerde hospitalisatie, mortaliteit en progressie naar ernstige ziekte. In vergelijking met een meta-analyse met veel studies uitgevoerd vóór de Omicron-variant, toont de KCE-meta-analyse een geringer gunstig effect van NR op de mortaliteit. Er moeten in de huidige context meer patiënten worden behandeld met NR om 1 overlijden en/of hospitalisatie te vermijden. De brede vaccinatiedekking en verworven immuniteit door eerdere infecties, en de aanwezigheid van minder virulente stammen hebben geleid tot een sterke daling van het risico van overlijden en hospitalisatie.
- Interacties zijn een belangrijk aandachtspunt!** Ritonavir is een substraat van CYP3A4 en P-gp, een krachtige inhibitor van CYP2D6, CYP3A4 en P-gp, en een inductor van CYP2B6 en CYP2C9 (zie Tabel Ic. en Tabel Id. in het Repertorium InL.6.3.). Nirmatrelvir is een substraat van CYP3A4. Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die sterk gemetaboliseerd worden door CYP3A4, of van krachtige inductoren van CYP3A4 is volgens de SKP gecontra-indiceerd. Bij hoogrisicopatiënten, die vaak al veel chronische medicatie krijgen, moet het risico op interacties zorgvuldig afgewogen worden bij de behandeling met NR. Voor immuungecompromiteerde patiënten die biologicals nemen, is het

raadzaam om contact op te nemen met de betrokken specialist, aangezien er veel interacties mogelijk zijn met biologicals en de specialist mogelijk toegang heeft tot andere antivirale middelen.

- De **Therapeutics and COVID-19: living guideline** van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) (laatste update op 10 november 2023)<sup>3</sup> beveelt het gebruik van NR sterk aan (*strong recommendation for*) voor patiënten met niet-ernstige COVID-19 met "hoog risico van hospitalisatie" (gedefinieerd als patiënten met immuundeficiëntiesyndromen, patiënten op immuunsuppressiva na orgaantransplantatie en patiënten op immuunsuppressiva omwille van auto-immuunziekten). Bij de patiënten met "matig verhoogd risico van hospitalisatie" (gedefinieerd als onder andere patiënten > 65 jaar, patiënten met obesitas, diabetes en/of chronische cardiopulmonale ziekte, chronisch nier- of leverlijden, actieve kanker) is er een *conditional* aanbeveling voor (*conditional recommendation for*) het gebruik van NR. Bij de patiënten met "laag risico van hospitalisatie" (dus alle patiënten zonder hoog of matig verhoogd risico van hospitalisatie) is er een *conditional* aanbeveling tegen (*conditional recommendation against*) het gebruik van NR. Deze aanbevelingen zijn voornamelijk gebaseerd op het bewijs uit de EPIC-studies en op in-vitro resultaten die tonen dat NR zijn activiteit behoudt bij de nieuwe circulerende varianten. **Nederlandse richtlijnen**<sup>4,5</sup> en **Britse richtlijnen**<sup>6</sup> geven aan dat NR enkel een specifieke plaats heeft bij (1) patiënten met ernstige comorbiditeiten en (2) immuungecompromiteerde patiënten.
- De WGO stelt ook dat het gebruik van NR bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, gebaseerd moet zijn op *informed shared decision making*, waarbij het voordeel (er is geen reden dat NR minder werkzaam zou zijn bij deze vrouwen) moet afgewogen worden tegen de nog slechts beperkte kennis over de veiligheid tijdens de zwangerschap. De geneesmiddelenbank van de WGO (Vigibase) toont momenteel geen signalen van ernstige ongewenste effecten bij moeder of kind<sup>3</sup>.
- Real-life studies blijven noodzakelijk om de werkzaamheid van NR verder te definiëren, ook in specifieke hoogrisicopopulaties, en rekening houdende met de steeds wisselende dominante varianten en basisimmunitet van de bevolking. **Dit zeker in een Belgische context met zeer brede vaccinatiegraad en circulatie van weinig virulente stammen.**
- NB: Er is op heden geen overtuigend bewijs dat NR effect heeft op **long covid** (zie Folia mei 2023).

## Bronnen

1 Task Force Therapeutics Viral Diseases. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir on severe outcomes of COVID-19 in the era of vaccination and Omicron: an updated meta-analysis. Authors: Ombelet, Sien; Castanares-Zapatero, Diego; Desimpel, Fabian; Hulstaert, Frank; Stordeur, Sabine; Roberfroid, Dominique. KCE report (2023-09-01)

2 Cheema HA, Jafar U, Sohail A, Shahid A, Sahra S, Ehsan M, et al. Nirmatrelvir-ritonavir for the treatment of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2023;95(2):e28471

3 World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: Living guideline. 10 november 2023. Laatst geraadpleegd op 16 november 2023. Klik hier.

4 Richtlijndatabase. "Flexibele aanvulling medicamenteuze behandeling."

[https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde\\_documenten/f/26150/Flexibele%20aanvulling%20medicamenteuze%20behandeling.pdf](https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/26150/Flexibele%20aanvulling%20medicamenteuze%20behandeling.pdf)

5 NHG-STANDAARD- COVID-19 Nederlands Huisartsen Genootschap. Gepubliceerd: juli 2021. Laatste aanpassing: april 2023.

Beschikbaar op: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/covid-19#volledige-tekst-nirmatrelvirritonavir>

6 Independent report. "Defining the highest risk clinical subgroups upon community infection with SARS-CoV-2 when considering the use of neutralising monoclonal antibodies (nMABS) and antiviral drugs (updates march 2023)." (updated September 2023) GOV.UK. Klik hier.

## Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.