

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™)

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 3 A

*Behandlung von COVID-19 bei Erwachsenen, die keine
zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko
haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 28.06.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	50
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	56
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	57
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	58
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	58
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	85
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	86

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Erfasste Symptome für COVID-19-Fälle in Deutschland (Meldedaten).....	16
Tabelle 3-2: Übersicht zu möglichen Risikofaktoren für die Entwicklung eines schweren COVID-19-Verlaufs.....	18
Tabelle 3-3: Änderungen hinsichtlich Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre	29
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-5: Spannen für die Zahl der jährlichen Neuinfektionen.....	32
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	33
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	52
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	52
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	54
Tabelle 3-15: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen	63
Tabelle 3-16: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung des Risk-Management-Plans	81
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	85

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Klinische Verläufe einer COVID-19-Infektion	15
Abbildung 2: Prozentuale Anteile der VOC und VOI bezogen auf die Genomsequenzen aus der Stichprobe, absteigend sortiert nach Anteil. Die Abbildung zeigt auch Varianten, die deeskaliert wurden und damit nicht mehr als VOI gelten.	22
Abbildung 3: Anzahl der an das RKI übermittelten SARS-CoV-2-Infektionsfälle nach Woche des Erkrankungsbeginns, ersatzweise nach Meldewoche.....	25
Abbildung 4: Adjustierte SARS-CoV-2-Seroprävalenz von Ende April 2020 bis Ende April 2021 und von September 2021	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (Angiotensin-converting Enzyme 2)
ARDS	Akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under The Curve)
BCRP	Brustkrebs-Resistenzprotein (Breast Cancer Resistance Protein)
BMI	Body Mass Index
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CRP	C-reaktives Protein
CYP	Cytochrom P450
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease)
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
IgG	Immunglobulin-G
IL	Interleukin
ITS	Intensivstation

Abkürzung	Bedeutung
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KW	Kalenderwoche
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MERS	Mittlerer Osten respiratorisches Syndrom (Middle East Respiratory Syndrome)
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure (Messenger Ribonucleic Acid)
MTTP	Mikrosomales Triglycerid-Transferprotein
MW	Meldewoche
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ Natriuretisches Peptid
OATP1B	Organic Anion Transporting Polypeptide 1B
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PDE	Phosphodiesterase
P-gp	P-Glykoprotein
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SARS	Schweres akutes respiratorisches Syndrom (Severe Acute Respiratory Syndrome)
SARS-CoV-1	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 1 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 1)
SARS-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response Syndrom
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
VOC	Besorgniserregende Variante (Variant of Concern)
VOI	Variante von Interesse (Variant of Interest)

Abkürzung	Bedeutung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Nirmatrelvir/Ritonavir ist zugelassen zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 09. Dezember 2021 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zVT statt (Vorgangsnummer 2021-B-351). In diesem Beratungsgespräch legte der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet fest. Darunter wird jene Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung [...] gewährleistet“ [2].

Die PFIZER PHARMA GmbH folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Fachinformation von Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) und die Niederschrift zum Beratungsgespräch verwendet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Paxlovid™ 150 mg + 100 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-351. 2022.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur Familie der Coronaviren (CoV) gehören unterschiedliche Krankheitserreger, die Säugetiere und Vögel infizieren. Beim Menschen lösen sie vorwiegend milde Erkältungskrankheiten aus, verursachen aber auch schwere Lungenentzündungen, insbesondere im frühen Kindesalter sowie bei älteren und immunsupprimierten Personen. Infektionen mit dem schweren akuten respiratorischen Syndrom (SARS)-CoV-1, Mittlerer Osten respiratorisches Syndrom (MERS, Middle East Respiratory Syndrome)-CoV und SARS-CoV-2 können zu schweren Erkrankungen führen und einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen [1-3].

COVID-19 ist die klinische Manifestation der Infektion mit SARS-CoV-2, einem Virus, das erstmals in Wuhan (China) im Dezember 2019 identifiziert wurde [4]. Damit gehört es zu den sieben bekannten humanpathogenen CoV-Spezies [3]. Aufgrund der dynamischen Ausbreitung und der ungewöhnlich hohen Frequenz an Krankheitsfällen wurde am 30. Januar 2020 durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) eine gesundheitliche Notlage internationaler Tragweite ausgerufen [5] und der Ausbruch der Erkrankung am 11. März 2020 zur Pandemie erklärt [6].

Seitdem stellt die Verbreitung von SARS-CoV-2 eine Bedrohung für die öffentliche Gesundheit dar. Bis zum 10. Mai 2022 infizierten sich weltweit etwa 517 Millionen Menschen mit SARS-CoV-2. Es wurden ungefähr 6,3 Millionen Todesfälle in Zusammenhang mit COVID-19 gemeldet [7]. Die Entwicklung der Fallzahlen verläuft in den einzelnen Ländern sehr unterschiedlich. In Deutschland wurden dem Robert Koch-Institut (RKI) bislang etwa 25 Millionen SARS-CoV-2-Infektionen sowie ungefähr 137.000 COVID-19-Todesfälle übermittelt (Stand: 13. Mai 2022) [8].

Wesentlich für die Eindämmung der COVID-19-Pandemie ist die Entwicklung von wirksamen und sicheren Impfstoffen sowie die Impfung großer Teile der Bevölkerung [9]. Zum Jahreswechsel 2020/ 2021 wurde in vielen Staaten mit der Impfung der Bevölkerung begonnen, so z. B. in Deutschland zum 26. Dezember 2020 [2], wobei vulnerable Gruppen wie Personen höheren Alters priorisiert wurden. In der Zwischenzeit haben alle Bürgerinnen und Bürger in Deutschland die Möglichkeit zur Impfung.

Derzeit sind in Europa, und somit auch in Deutschland, zwei Messenger Ribonukleinsäure (mRNA, Messenger Ribonucleic Acid)-basierte Impfstoffe der Firmen BioNTech/ Pfizer und Moderna, zwei vektorbasierte Impfstofftypen (kurz Vektorimpfstoffe) von AstraZeneca und Johnson & Johnson, und ein Protein-basierter Impfstoff von Novavax zugelassen [10]. mRNA- und Vektorimpfstoffe werden durch neuartige Technologien hergestellt, die eine schnelle Entwicklung von Impfstoffkandidaten und eine Herstellung in großen Mengen ermöglichen [9]. Derzeit wird die Dauer des Schutzes nach vollständiger Impfung (Grundimmunisierung) und Auffrischimpfung für die bereits zugelassenen Impfstoffe evaluiert. Für den in Deutschland am häufigsten verabreichten Impfstoff der Firmen BioNTech/ Pfizer wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie ein hoher Schutz vor einer Hospitalisierung bis zu 6 Monate nach der Zweitimpfung beobachtet, während generell der Schutz vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 bereits nach dem ersten Monat nach der Zweitimpfung abnahm [11]. Klinische Studien unterstützen die hohe Wirksamkeit des mRNA-Impfstoffes von BioNTech/ Pfizer und das günstige Sicherheitsprofil [12, 13]. Analysen von Versorgungsdaten legen auch eine hohe Effektivität des Impfstoffes gegen symptomatische SARS-CoV-2-Infektionen, Krankenhausaufnahmen und Sterbefälle nahe [14-16]. Ergebnisse von Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass eine dritte Dosis (Auffrischimpfung) des mRNA-Impfstoffes von BioNTech/ Pfizer einen wirksamen Schutz gegen schwere Krankheitsverläufe, COVID-19-bedingte Krankenhauseinweisungen sowie Todesfälle bietet [17, 18]. Die Wirksamkeit der verschiedenen Impfstoffe ist jedoch in Anbetracht neuauftretender Varianten von SARS-CoV-2 ständig neu zu evaluieren. Die bisherigen Studien zeigen z. B., dass die Wirksamkeit der COVID-19-Impfung gegenüber jeglicher Infektion und gegenüber symptomatischer Infektion mit der Omikron-Variante im Vergleich zur Delta-Variante reduziert ist. Die mit Hilfe der Impfdurchbrüche berechneten Impfeffektivitäten belegen dennoch eine gute Wirksamkeit der COVID-19-Impfung im Hinblick auf die Verhinderung von schweren COVID-19-Verläufen [19].

Nach Angaben des RKI ist ein Anteil von 75,8 % der Gesamtbevölkerung Deutschlands gegen SARS-CoV-2 grundimmunisiert. Eine Auffrischimpfung wurde bereits 59,5 % der Gesamtbevölkerung Deutschlands verabreicht (Stand: 13. Mai 2022) [20].

Übertragungswege für SARS-CoV-2 und Diagnostik

Die Übertragung von SARS-CoV-2 erfolgt hauptsächlich über die respiratorische Aufnahme virushaltiger Partikel (größere Tröpfchen und kleinere Aerosole), die durch Atmen, Sprechen, Husten und Niesen erzeugt werden [2, 21]. Das Tragen einer Mund-Nasen-Bedeckung kann deshalb zur Infektionsprävention im Umfeld von infizierten Personen beitragen [2, 22]. Ergebnisse von Studien zeigen, dass der Einsatz einer Schutzmaske das Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung von SARS-CoV-2 um bis zu 62 % senkt [23-25]. Der Aufenthalt in geschlossenen Räumen erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung durch Aerosole [2]. Zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit von Infektionen durch Aerosole in Innenräumen publizierten Forscher des Max-Planck-Instituts für Chemie einen Rechenalgorithmus. Unter der Annahme, dass sich 4 Erwachsene in einem 40 m² großen und 3 m hohen Büro über einen Zeitraum von 8 Stunden ohne Sicherheitsvorkehrungen befinden, in welchem einer der Erwachsenen 2 Tage lang hoch-infektiös ist, liegt die Wahrscheinlichkeit

einer Ansteckung für eine beliebige Person bei über 70 % [26]. Kleine und schlecht belüftete Zimmer, längere Aufenthaltszeiten und besonders tiefes oder häufiges Einatmen steigern zusätzlich die Inhalationsdosis an aufgenommenen Viruspartikeln und erhöhen damit das Risiko einer Ansteckung. Eine regelmäßig hohe Frischluftzufuhr kann die Aerosolkonzentration reduzieren. Übertragungen im Außenbereich treten seltener auf und können durch Einhaltung eines Mindestabstandes gering gehalten werden [2].

Interventionen wie Kontaktbeschränkungen und Lockdown zielen darauf ab, die Mobilität und Kontakte innerhalb der Bevölkerung zu reduzieren und damit die Übertragungsrisiken von SARS-CoV-2 zu minimieren. Zu Beginn der Pandemie zeigte sich, dass eine Begrenzung der Reisetätigkeit, die durch verschiedene digitale Datenquellen erfasst worden war, mit einem Rückgang von COVID-19-Fällen einherging. Eine Analyse in 52 Ländern legte nahe, dass ein enger Zusammenhang zwischen dem Mobilitätsverhalten und der Übertragung des Coronavirus besteht. Eine Schätzung für das Vereinigte Königreich am Anfang der Pandemie ergab, dass eine Reduktion der Mobilität um 43 % erforderlich ist, um eine Reproduktionszahl unter 1 zu erreichen [27]. Die Bedeutung einer verminderten Mobilität zwischen Ländern zur Eindämmung der Virusausbreitung während der frühen Phase der COVID-19-Pandemie wurde in einer Studie untersucht. Die Analyse deutete darauf hin, dass jeder Rückgang des Fluggastaufkommens um 10.000 Passagiere zu einer Verringerung von importierten Corona-Fällen um 7,5 bzw. 1,4 in Indien und Japan führte [28]. Es konnte beobachtet werden, dass der Rückgang der Mobilität sowie der Reproduktionszahlen davon abhängig waren, wie unterschiedlich streng die Vorgaben zur physischen Distanzierung von den Regierungen in den verschiedenen Ländern festgelegt wurden [29].

Bei der Übertragung differenziert man zwischen symptomatisch (zum Zeitpunkt der Übertragung bereits erkrankt), präsymptomatisch (noch keine Symptome entwickelt) und asymptomatisch (zu keinem Zeitpunkt Symptome entwickelt) infizierten Personen. Übertragungen durch infektiöse, symptomatische sowie präsymptomatische Personen spielen eine bedeutende Rolle [2, 30]. Der Anteil symptomatischer bzw. präsymptomatischer Transmissionen wird mit 38 % bzw. zwischen 46 % und 62 % angegeben [30-32]. Vor dem Auftreten von Symptomen besteht bereits eine hohe Infektiosität. Deshalb steckt sich ein relevanter Anteil an Personen auch bei infektiösen, präsymptomatischen Personen innerhalb von 1-2 Tagen nach deren Ansteckung an [2]. Eine geringere Bedeutung haben Ansteckungen durch infektiöse, asymptomatische Personen, deren Anteil in der Literatur mit 10 % beziffert wird [2, 32]. Geimpfte und ungeimpfte Personen sind unterschiedlich anteilig an der Verbreitung von SARS-CoV-2 beteiligt. Bei 5-6 von 10 Ansteckungen sind Geimpfte involviert; Personen, die nicht geimpft sind, spielen bei 8-9 von 10 Infektionen eine Rolle [33].

Die Inkubationszeit für COVID-19, d. h. der Zeitraum von der Ansteckung bis zum Einsetzen der ersten Symptome, beträgt im Durchschnitt 5-6 Tage, kann allerdings bis zu 14 Tage dauern [2, 4]. Studien zeigen, dass es zu einer verstärkten Freisetzung von SARS-CoV-2 aus den oberen Atemwegen (Nasenrachenraum) zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung kommt [34-36]. Die höchste Viruslast im Rachen wird zum Zeitpunkt des Auftretens der

Symptome beobachtet [37]. Dies lässt auf eine maximale Infektiosität mit oder kurz vor Symptombeginn schließen [4].

Bei Personen mit einem gut funktionierenden Immunsystem lässt die Übertragungsfähigkeit bei leichter bis moderater Erkrankung 10 Tage nach Symptombeginn nach. Schwer erkrankte und immungeschwächte Patienten können deutlich länger als 10 Tage nach Symptombeginn ansteckend sein [2]. In Bezug auf die Infektiosität liegen unterschiedliche Informationen vor [38-42]. Die Gründe dafür sind eine uneinheitliche oder fehlende Definition des Symptombeginns sowie eine fehlende Wahrnehmung einer unspezifischen Symptomatik durch Patienten [2].

Für den direkten Erregernachweis kommen Polymerase-Kettenreaktion-Nachweissysteme zum Einsatz. Dafür werden Abstriche aus Naso- und Oropharynx sowie Probenmaterial aus den tiefen Atemwegen entnommen. Zudem werden Antigennachweise für SARS-CoV-2 verwendet, um virale Proteine in respiratorischen Probenmaterialien nachzuweisen. Verfügbar sind derzeit in der patientennahen Labordiagnostik fluoreszenz- oder chemilumineszenz-basierte Tests und Lateral-Flow-Tests. Die Sensitivität von Antigentests ist bei symptomatischen Personen in der ersten Woche der Erkrankung am höchsten und korrelierend mit einer hohen Viruslast [43]. Zur Analyse infektionsepidemiologischer Fragestellungen kommen Antikörpernachweise in Form unterschiedlicher Testformate mit verschiedenen Virusantigenen infrage [44].

Krankheitsverlauf, Symptomatik und Risikofaktoren

Der Krankheitsverlauf einer SARS-CoV-2-Infektion ist in Symptomatik und Schwere variabel und kann ohne Krankheitszeichen bleiben, aber auch schwere Pneumonien mit Lungenversagen und Tod hervorrufen [2]. Um den zunehmenden Schweregrad von COVID-19 zu beschreiben, wurde unter Berücksichtigung von klinischen Ergebnissen und Therapieansprechen ein dreistufiges Klassifikationssystem erarbeitet (Abbildung 1). Auf das Anfangsstadium der Erkrankung mit milden Symptomen können eine schwere Lungenerkrankung mit unter Umständen unzureichender Sauerstoffversorgung und daran anschließend eine mögliche Phase der Hyperinflammation folgen [45]. Die Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (Fachgruppe COVRIIN) des RKI und auch die WHO ordnen dem Krankheitsverlauf einer COVID-19-Infektion zusätzlich eine asymptomatische Erkrankungsphase zu, die dem ersten Stadium mit milden Symptomen vorangeht [4, 46]. Die Viruslast ist in dieser Phase laut RKI besonders hoch [46].

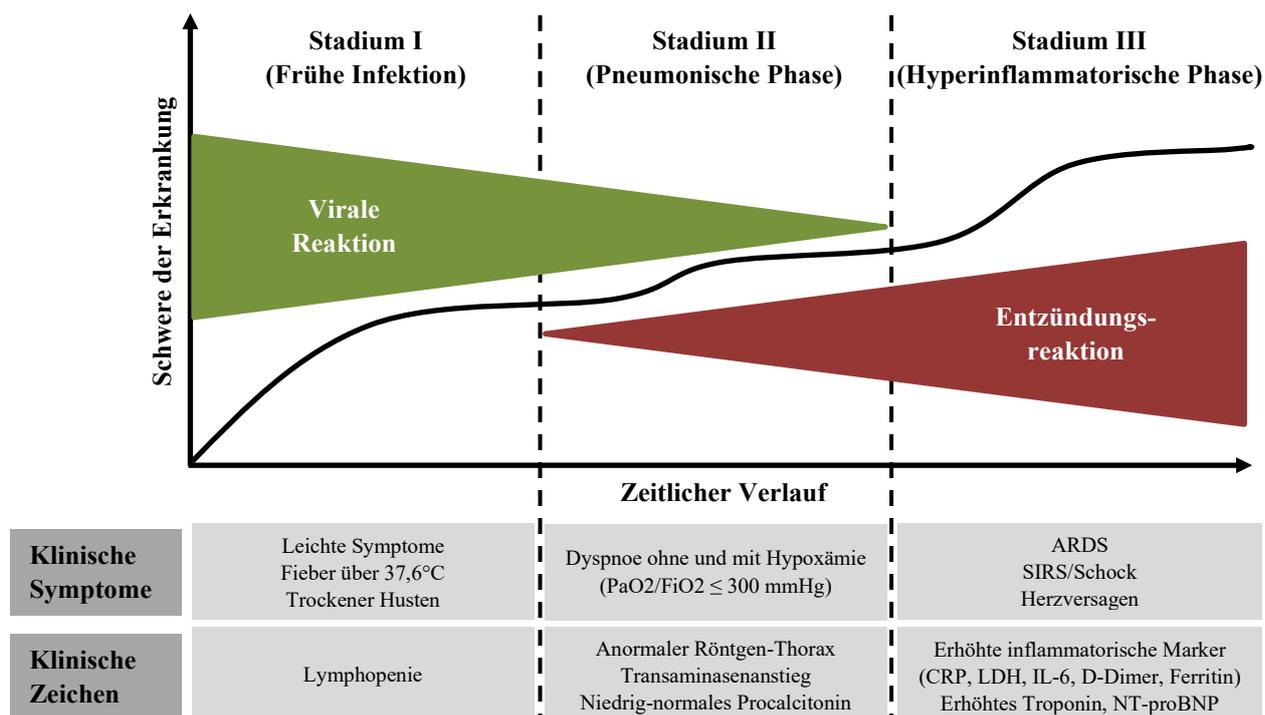


Abbildung 1: Klinische Verläufe einer COVID-19-Infektion

Quelle: Modifiziert nach [45]

ARDS: Akutes Lungenversagen; CRP: C-reaktives Protein; FiO₂: Inspiratorische Sauerstofffraktion; IL: Interleukin; LDH: Laktat-Dehydrogenase; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ Natriuretisches Peptid; PaO₂: Sauerstoffpartialdruck; SIRS: Systemisches inflammatorisches Response Syndrom

Im ersten Stadium einer COVID-19-Erkrankung ist die Symptomatik mild und anfangs häufig unspezifisch, z. B. mit Kopfschmerzen und einer „verstopften“ Nase. Daran schließen sich typische Symptome wie Fieber und trockener Husten an [45, 47], die jedoch auch gänzlich ausbleiben können [2, 47]. Während dieser Phase vermehrt sich das Virus und siedelt sich insbesondere in den Atemwegen an. Mit einem kompetenten Immunsystem und wirksamen Therapiemaßnahmen haben die Patienten eine gute Aussicht auf Genesung [45].

Ein Teil der Patienten tritt ab dem 7. bis 10. Tag nach Symptombeginn in die pneumonische Phase mit einer Dyspnoe und/ oder Hypoxämie ein. Häufig ist eine respiratorische Verschlechterung zu beobachten, bei der keine subjektive Dyspnoe des Patienten besteht („stille Hypoxämie“). Dies kann zu einer Verkennung der Schwere der Erkrankung seitens des Patienten führen [47, 48].

Das dritte, hyperinflammatorische Stadium, tritt häufig ab der 3. Woche mit einem sepsis-ähnlichen Krankheitsbild auf [48]. Es kommt zu einer unkontrollierten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine (sogenannter Zytokinsturm) mit einer übermäßig starken Entzündungsreaktion [45, 49]. Veränderungen des Gerinnungssystems und Multiorganversagen können die Folge sein. Neben einer Endothelschädigung der Blutgefäße [49] werden ein Alveolarschaden mit klinischer Manifestation in Form eines akuten Lungenversagens (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome) beobachtet [50].

Betroffene Patienten weisen vielfältige Symptome mit unterschiedlicher Ausprägung auf [2, 51]. Zu den berichteten typischen Merkmalen von COVID-19 zählen Fieber und Husten. Weitere oftmals auftretende Symptome schließen Müdigkeit, Halsschmerzen, Dyspnoe sowie Verlust von Geruchs- und Geschmackssinn ein [21, 52]. Die klinischen Symptome treten auf den verschiedenen Kontinenten unterschiedlich häufig auf, was auf verschiedene Varianten von SARS-CoV-2 zurückzuführen sein könnte [52].

Die in Deutschland am häufigsten erfassten Symptome sind Husten, Fieber, Schnupfen, der Verlust von Geruchs- und Geschmackssinn und Pneumonie (siehe Tabelle 3-1). Weitere Symptome umfassen Halsschmerzen, Dyspnoe, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhö, Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie und/ oder Somnolenz [2].

Tabelle 3-1: Erfasste Symptome für COVID-19-Fälle in Deutschland (Meldedaten)

Symptom	Relative Häufigkeit
Husten	42 %
Fieber	26 %
Schnupfen	31 %
Störung des Geruchs- und/ oder Geschmackssinns ^a	19 %
Pneumonie	1 %
Quelle: Modifiziert nach [2] Hinweis: Da im Falle einer Erkrankung mehrere Symptome gleichzeitig eintreten können, addieren sich die prozentualen Werte auf über 100 %. a: In Deutschland werden seit der KW17/2020 für die COVID-19-Fälle Verlust von Geruchs- und Geschmackssinn als Symptome erfasst. In vielen internationalen Studien wurde bei über der Hälfte der Probanden ein Verlust des Geruchs- und/oder Geschmackssinns beschrieben. Diese deutlich höhere Prävalenz resultiert vermutlich aus der intensiveren Ermittlung solcher Symptome unter Studienbedingungen im Vergleich zu den im Meldewesen übermittelten Angaben. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KW: Kalenderwoche	

Personen ohne bekannte Vorerkrankungen und jüngere Patienten können auch von schweren Krankheitsverläufen betroffen sein, sie treten jedoch bei bestimmten Personengruppen vermehrt auf. Ein höheres Alter ab etwa 50-60 Jahren ist mit einem kontinuierlich steigenden Risiko für einen schweren Verlauf verbunden. Gemäß den Angaben des RKI waren 86 % der in Deutschland an COVID-19 verstorbenen Personen mindestens 70 Jahre alt [2]. Für Personen ab einem Alter von 70 Jahren besteht ein um 65 % erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion [53]. Menschen höheren Alters zeigen demnach eine höhere Anfälligkeit gegenüber SARS-CoV-2-Infektionen [53, 54]. Dies könnte auf Komorbiditäten, Gebrechlichkeit und einem beeinträchtigten Immunsystem bei älteren Menschen zurückzuführen sein [53]. Daneben scheint auch das Geschlecht ein Risikofaktor für die Entwicklung eines schweren Verlaufs zu sein [53, 55]. Daten zeigen, dass Männer höhere Plasmalevel proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin (IL)-8 und IL-18 als auch eine unzureichende T-Zell-Antwort aufweisen [55].

Insgesamt haben männliche Patienten eine weniger aussichtsreiche Perspektive auf Genesung [56]: Das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf ist bei Männern um 18 % höher als bei Frauen [53]; die Zahl der Männer, die an COVID-19 versterben, wird 2,4 Mal höher beziffert als die von Frauen [57]. Gründe hierfür könnten der allgemein schwerere Verlauf von Atemwegserkrankungen bei Männern und Unterschiede zwischen dem männlichen und weiblichen Immunsystem, z. B. in der angeborenen Immunantwort, sein [58-60].

Eine besondere Gefährdung stellt das Rauchen dar, welches das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 sowie für die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung erhöht [21]. Für junge Erwachsene ist das Rauchen der größte Risikofaktor, der einen schweren COVID-19-Verlauf mit sich bringt [61]. Das Centers for Disease Control and Prevention stuft Übergewicht (definiert als Body Mass Index [BMI] ≥ 25 bis < 30) als Risikofaktor für schwere Krankheitsverläufe bei einer SARS-CoV-2-Infektion ein [62]. Übergewichtige Menschen mit einem BMI ≥ 24 entwickelten etwa doppelt so häufig schwere COVID-19-Verläufe (15,5 % vs. 7,1 % [BMI < 24]) und zeigten eine längere Hospitalisierungsdauer (19 vs. 17 Tage) [63]. Weitere Studien deuten ebenfalls darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung aufgrund von COVID-19 bereits bei Übergewicht (BMI 25 bis < 30) erhöht ist [62, 64, 65]. SARS-CoV-2-infizierte Personen mit Übergewicht, als BMI von 25 bis 29,99 definiert, weisen zudem ein erhöhtes Sterblichkeits- und Intubationsrisiko auf [66]. Mit Adipositas assoziierte Faktoren wie Bluthochdruck, Fettstoffwechsel- und Immunstörungen sowie andere Aspekte führen zu einer verschlechterten Prognose bei einer SARS-CoV-2-Infektion und vermutlich zu einer geringeren Wirksamkeit verabreichter Impfstoffe [67]. Menschen mit Down-Syndrom (Trisomie 21) weisen ein erhöhtes Risiko für Erkrankungen der Atemwege (Pneumonie, akutes Lungenversagen) auf [68, 69] und gehören zur vulnerablen Gruppe [47, 70], deren COVID-19-Verlauf schwerer ist als der von gleichaltrigen Personen. Gehäuft wird eine Sepsis sowie der Bedarf an maschineller Beatmung beobachtet [70]. In einer Kohortenstudie wurde ein 4-fach bzw. 10-fach erhöhtes Risiko für Hospitalisierung bzw. Sterblichkeit aufgrund von COVID-19 bei Individuen mit Down-Syndrom festgestellt [68].

Vorbestehende Erkrankungen können das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf anheben. Für Personen mit chronischen Lungen-, Nieren- und Lebererkrankungen, Diabetes mellitus oder geschwächtem Immunsystem ist die Wahrscheinlichkeit für einen schweren COVID-19-Verlauf deutlich erhöht [2, 47]. Auch für kardial vorerkrankte Personen besteht ein höheres Risiko, an COVID-19 (schwer) zu erkranken [2, 47, 48].

Prädikatoren für einen schweren Krankheitsverlauf sind eine ausgeprägte Lymphozytopenie sowie erhöhte Werte der Biomarker C-reaktives Protein (CRP), D-Dimer, Laktat-Dehydrogenase (LDH) und Troponin [47].

Eine zusammenfassende Darstellung der Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Übersicht zu möglichen Risikofaktoren für die Entwicklung eines schweren COVID-19-Verlaufs

Kategorie	Risikofaktoren
Physiologisch	Hohes Alter, Komorbiditäten (z. B. Bluthochdruck, chronische Lungen-, Nieren-, oder Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, kardiale Erkrankungen, Stoffwechselstörungen)
Genetisch	Geschlecht, Trisomie 21
Lebensstil	Rauchen, Übergewicht (BMI \geq 25)
Prädiktiv	Lymphozytopenie, erhöhte CRP-, D-Dimer-, LDH- und Troponin-Werte
BMI: Body Mass Index; CRP: C-reaktives Protein; LDH: Laktat-Dehydrogenase	

Manifestationen, Komplikationen und Folgeerkrankungen

Ein beträchtlicher Anteil an allen SARS-CoV-2-Fällen verläuft asymptomatisch (40,5 %), wobei asymptomatische Infektionen schwächer und kürzer vor Reinfektionen schützen [71]. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass Personen mit Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf zum Beispiel aufgrund einer gestörten Regulierung der Immunreaktion einen geringeren Schutz durch eine vergangene Infektion aufweisen und dieser auch schneller abnehmen kann, als dies bei jungen und gesunden Menschen der Fall ist [72, 73].

COVID-19 manifestiert sich vielfach in der Lunge, kann allerdings auch andere Organsysteme betreffen. Die Manifestationsorte lassen sich u. a. von der Anzahl der Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (ACE2, Angiotensin-converting Enzyme 2)-Rezeptoren ableiten, die den Viruseintritt vermitteln. Eine große Anzahl an ACE2-Rezeptoren befindet sich in den Atemwegen sowie im Darm, in der Niere, im Herzmuskel und in anderen Organen. Direkte zellverändernde Effekte wie Zellfusion, Apoptose und Schädigung des Epithels sind Merkmale der klinischen Manifestation bei COVID-19-Patienten [74]. Genauso zeigen sich überschießende Immunreaktionen und Durchblutungsstörungen [2].

Die Beschwerden einer SARS-CoV-2-Infektion betreffen hauptsächlich den Atemtrakt (primäres Zielorgan), haben aber auch nachteilige Auswirkungen auf andere Systeme wie das Gehirn, die Nieren, die Leber sowie das blutbildende und endokrine System. Pathologische Befunde der Lunge von SARS-CoV-2-Infizierten zeigen das Auftreten von proteinhaltigen Exsudaten im Lungengewebe sowie in der bronchoalveolären Lavage, die Entwicklung eines Lungenödems und diffuse Alveolarschäden [75]. Neben dem Atemwegstrakt kann der Gastrointestinaltrakt aufgrund erhöhter Expression von ACE2-Rezeptoren im Dick- und Dünndarm betroffen sein [51, 75]. Damit verbundene Symptome einschließlich Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Appetitlosigkeit und abdominelle Schmerzen können auftreten [2, 75]. Schwere Infektionen der Atemwege können bei Patienten Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Myokarditis, Herzrhythmusstörungen, akutes Koronarsyndrom und venöse thromboembolische Ereignisse hervorrufen. Erhöhte Herzenzym- bzw. Troponin-Werte lassen sich bei diesen Patienten nachweisen [2, 51, 75]. Eine akute Nierenschädigung stellt eine häufige

Komplikation bei schwer erkrankten Patienten, die beispielsweise unter ARDS leiden, dar [2, 76]. Für diese Patienten wird gegebenenfalls eine Dialyse notwendig [2, 77]. Neurologische Symptome werden zunehmend mit COVID-19 assoziiert [51]. Dazu gehören u. a. Kopfschmerzen, Schwindel und Verwirrtheit. Neuropsychiatrische Krankheitsbilder, darunter ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle sowie das Guillan-Barré- und Miller-Fisher-Syndrom, werden beobachtet [2, 51].

Psychologische und soziale Auswirkungen der COVID-19-Pandemie sind tiefgreifend und können die psychische Gesundheit beeinflussen. Eine allgemeine Bevölkerungsumfrage ergab, dass die Sorge über negative Auswirkungen der sozialen Isolation oder Distanzierung auf das Wohlbefinden sowie die Sorge vor finanziellen Schwierigkeiten weit verbreitet sind. Es treten vermehrt Angst, Depressionen, Stress und andere negative Gefühle auf [78]. In einer Analyse einer Querschnittsstudie wiesen nicht-hospitalisierte Patienten mit einer bestätigten COVID-19-Infektion bzw. Verdacht auf COVID-19 eine verminderte Lebensqualität ungefähr 3 Monate nach Krankheitsbeginn auf. Diese Patienten waren annähernd gleichermaßen betroffen wie Personen mit Atemwegserkrankungen, beispielsweise chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease) und Asthma. Dies lässt eine erhebliche Belastung durch eine SARS-CoV-2-Infektion vermuten. Als Messinstrument wurde der EQ-5D-5L (Euro Quality of Life 5 Dimensions - visuelle Analogskala) zur Bewertung allgemeiner Aspekte bzw. der klinische COPD-Fragenbogen zur Beurteilung krankheitsspezifischer Aspekte eingesetzt [79].

Längerfristige gesundheitliche Folgeerscheinungen einer SARS-CoV-2-Infektion können auch bei Patienten mit einer milden Erkrankung bzw. bei Symptomfreiheit auftreten [2, 75, 80]. Die sehr unterschiedlichen Beschwerden können über Wochen und Monate andauern, phasenweise vorhanden sein oder neu dazukommen [2, 75]. Oftmals wird über Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, Muskelschwäche sowie psychische Probleme oder Depression berichtet [2, 75, 81, 82]. Etwa 80 % der SARS-CoV-2-Infizierten beschrieben anhaltende Symptome nach einer akuten Erkrankung an COVID-19 [83, 84] und 40-50 % fühlten sich auch 7-12 Monate nach Symptombeginn nicht vollständig erholt [80, 85].

Das National Institute for Health and Care Excellence bewertete in einer Leitlinie die Langzeitbeschwerden nach einer SARS-CoV-2-Infektion und empfahl eine zeitliche Abgrenzung der Beschwerden. Danach werden Krankheitsanzeichen und Symptome, die mehr als 4 Wochen seit Krankheitsbeginn bestehen oder neu auftreten, als „Long COVID“ bezeichnet. Der Begriff „Post-COVID-Syndrom“ umfasst Symptome, die zusammen mit COVID-19 oder danach aufgetreten sind, mehr als 12 Wochen bestehen und nicht anderweitig erklärt werden können [86]. Um zu einem Konsens hinsichtlich der Definition für die gesundheitlichen Langzeitfolgen von COVID-19 zu gelangen, wurde diese Fragestellung im Rahmen eines Delphi-Verfahrens durch die WHO diskutiert [87]. Eine global relevante und standardisierte klinische Falldefinition des Post-COVID-19-Syndroms wurde folgendermaßen bestimmt: „Ein Post-COVID-19-Syndrom kann bei Personen mit einer wahrscheinlichen oder bestätigten SARS-CoV-2-Infektion auftreten, in der Regel drei Monate nach Auftreten von COVID-19, die mindestens zwei Monate andauern und nicht durch eine andere Diagnose zu

erklären sind. Zu den allgemeinen Symptomen zählen Erschöpfung, Kurzatmigkeit, kognitive Fehlleistungen sowie weitere, die sich im Allgemeinen auf den Tagesablauf auswirken. Die Symptome können nach einer anfänglichen Genesung von akuter COVID-19 neu auftreten oder die anfängliche Krankheit überdauern. Die Symptome können fluktuieren oder mit der Zeit wiederkehren“ [88].

Mit der Zulassung von Nirmatrelvir/Ritonavir eröffnet sich eine neue Therapieoption, um die Zeit bis zum Abklingen von COVID-19-Symptomen zu verkürzen und die Zahl der Krankhauseinweisungen sowie die Wahrscheinlichkeit einer schweren Erkrankung oder eines tödlichen Krankheitsverlaufs zu reduzieren. Die Belastung für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft, die durch COVID-19 entstanden ist, kann somit erheblich verringert werden.

Trotz Fortschreitens der Impfprogramme gegen COVID-19 sind eine sichere und wirksame Prophylaxe sowie Behandlungsmöglichkeiten für nicht vollständig geimpfte und ungeimpfte Personen (aufgrund von Kontraindikationen oder fehlender Impfbereitschaft) erforderlich. Des Weiteren werden aufgrund von möglichen Impfdurchbrüchen, insbesondere bei älteren oder immungeschwächten Personen, sowie der Möglichkeit des Nachlassens oder Versagens der Schutzwirkung der Impfung zusätzliche Therapien für Patienten mit COVID-19 benötigt, um ein Fortschreiten der Erkrankung oder einen Krankenhausaufenthalt zu verhindern. Eine Behandlung sollte eine kürzere Erholungsdauer und eine Reduktion der Viruslast mit sich bringen.

Beschreibung der Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln [89].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Im Jahr 2021 hat die Verfügbarkeit wirksamer Impfstoffe basierend auf mRNA- oder Vektor-Virentechnologie die Ausbreitung von SARS-CoV-2 in Europa und in weiten Teilen der westlichen Welt verlangsamt. Daten aus Zulassungsstudien wie auch aus Beobachtungsstudien belegen, dass die in Deutschland und Europa zur Anwendung kommenden COVID-19-Impfstoffe SARS-CoV-2-Infektionen (symptomatisch und asymptomatisch) in einem erheblichen Maße verhindern. In Deutschland sind mit Stand 13. Mai 2022 insgesamt 75,8 %

der Bürger gegen SARS-CoV-2 grundimmunisiert; 59,5 % haben eine Auffrischimpfung erhalten [20].

Trotz eines vergleichsweise guten Impffortschritts in Europa ist in anderen Regionen der Welt die Impfquote deutlich niedriger, so z. B. auf dem afrikanischen Kontinent [90]. Die heterogene Immunisierungsrate weltweit lässt somit Zweifel an der erfolgreichen Bekämpfung der Pandemie mittels einer bloßen Impfstrategie aufkommen. Insbesondere in Regionen mit niedriger Impfquote ist in der Zukunft mit einer weiteren Ausbreitung von SARS-CoV-2 zu rechnen, und somit auch mit der Entstehung weiterer Virusvarianten, die ggf. die Schutzwirkung der verfügbaren Impfstoffe durchbrechen können. Die WHO beobachtet derzeit mehrere Varianten des SARS-CoV-2 in Bezug auf deren Ausbreitung und Infektiosität. Dabei unterscheidet sie zwischen besorgniserregenden Varianten (VOC, Variants of Concern) und Varianten von Interesse (VOI, Variants of Interest). Die VOC umfassen Varianten mit nachgewiesener höherer Infektiosität und einem höheren Risiko für die Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufs. Zu dieser Gruppe gehören die Alpha (B.1.1.7)-, Beta (B.1.351)-, Gamma (P.1)-, Delta (B.1.617.2)- und Omikron (B.1.1.529)-Varianten, die in unterschiedlichem Ausmaß in Deutschland nachgewiesen werden [91, 92]. Die VOI umfassen Varianten mit nachgewiesenen genetischen Veränderungen im Genom des Virus, von denen wahrscheinlich eine stärkere Infektiosität ausgeht und die sich in bestimmten Regionen der Welt bereits stärker verbreiten [92]. Inzwischen stellt Omikron in zahlreichen Ländern, darunter auch in Deutschland seit Anfang Januar 2022, die dominierende Variante dar [3, 93, 94]. Die Ablösung der vorher dominierenden Delta-Variante durch die Omikron-Variante deutet auf einen Übertragungsvorteil von Omikron hin [3, 95]. Sie ist weitaus übertragbarer als vorherige Virusvarianten und hat daher eine rasche Verbreitung zur Folge [3, 93]. Die effektive Reproduktionszahl der Omikron-Variante wurde 3,2 bzw. 4,2 Mal größer als die von Delta geschätzt [96, 97]. Im Vergleich zu Infektionen mit der sehr virulenten Delta-Variante sind dagegen für Omikron geringere Hospitalisierungsraten beschrieben [3]. Das RKI bewertet die Gefährdung von Geimpften mit Auffrischimpfung (3-malige Impfung) als moderat und für die Gruppe der Genesenen und Geimpften mit Grundimmunisierung (2-malige Impfung, d. h. ohne Auffrischimpfung) als hoch. Das Risiko für die Gesundheit nicht geimpfter Personen wird als sehr hoch eingeschätzt [93].

Der Verlauf der Ausbreitung einzelner VOC seit Pandemiebeginn ist in Abbildung 2 für Deutschland dargestellt.

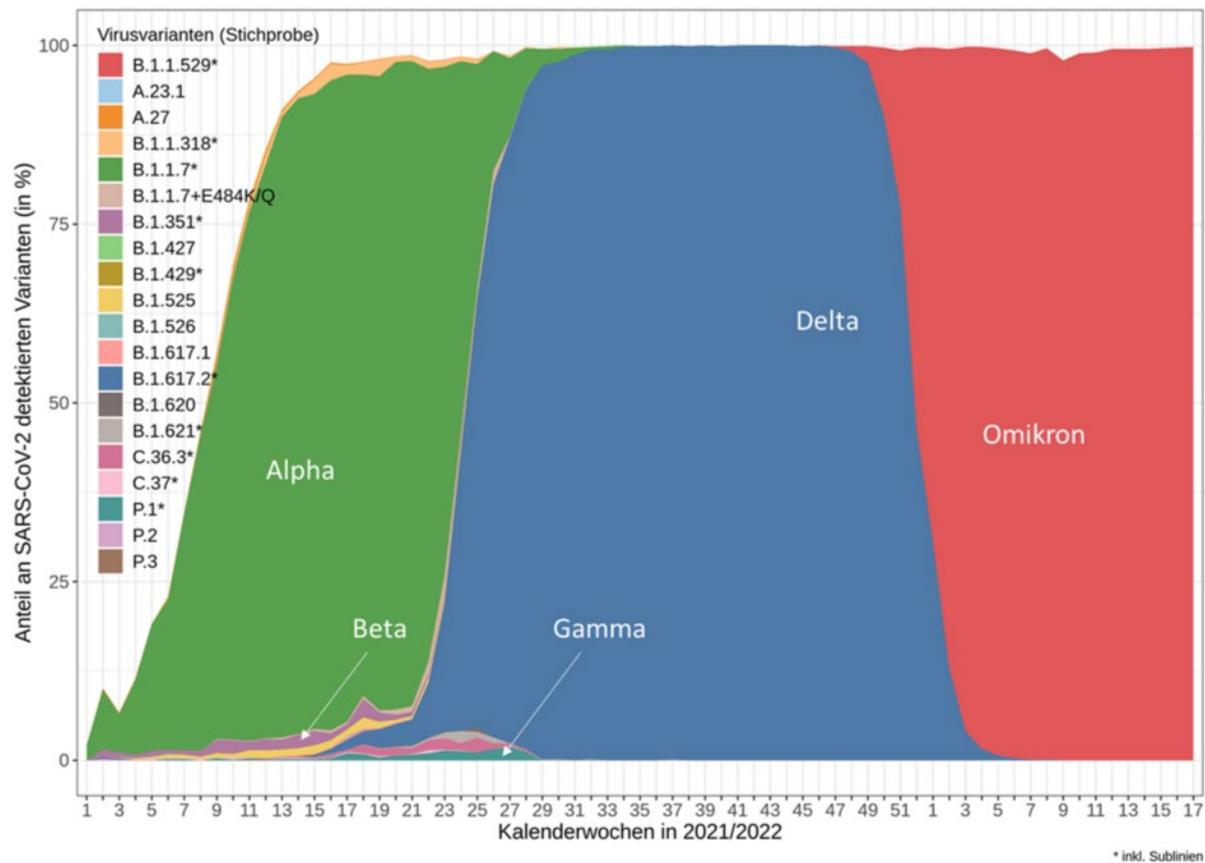


Abbildung 2: Prozentuale Anteile der VOC und VOI bezogen auf die Genomsequenzen aus der Stichprobe, absteigend sortiert nach Anteil. Die Abbildung zeigt auch Varianten, die deeskaliert wurden und damit nicht mehr als VOI gelten.

Quelle: [91]

SARS-CoV-2: Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2; VOC: Besorgniserregende Variante ;VOI: Variante von Interesse

Das ursprüngliche Virus (Wildtyp) wurde zu Beginn des Jahres 2021 immer stärker durch die Alpha-Variante verdrängt. Die Delta-Variante nahm im Anteil ab Kalenderwoche (KW) 21/2021 immer weiter zu und hatte nach nur 10 Wochen die Alpha-Variante in der Stichprobe fast komplett verdrängt. Bis Ende des Jahres 2021 stellte die Delta-Variante die dominante Virusvariante in Deutschland dar. Ab ungefähr KW50/2021 wurde das Infektionsgeschehen immer stärker durch die Omikron-Variante dominiert, welche bereits zur Jahreswende 2021/2022 die Delta-Variante stark verdrängt hatte und derzeit die dominierende Virusvariante in Deutschland darstellt [91]. Die Omikron-Variante zeigt deutliche Anzeichen eines Immunescape sowohl bei genesenen Patienten, als auch bei geimpften Personen [98, 99]. Begrenzt verfügbare in-vitro-Daten von ungeimpften Personen zeigen, dass die seit Mitte Mai von der European Centre for Disease Prevention and Control als VOC klassifizierten Omikron-Untervarianten BA.4 und BA.5 in der Lage sind den durch eine Infektion mit BA.1 induzierten Immunschutz zu umgehen. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Personen gegen eine symptomatische Infektion mit BA.4 oder BA.5 geschützt sind [100].

Die potenzielle Entstehung neuer Virusvarianten wird in der Zukunft ggf. eine Anpassung der momentan verfügbaren Impfstoffe erforderlich machen, da diese gegen den Wildtyp formuliert wurden und ihre Wirksamkeit gegenüber neuen Virusvarianten ständig neu bewertet werden muss. So ist z. B. absehbar, dass eine Anpassung der bereits verfügbaren mRNA-Impfstoffe an die Omikron-Variante in Zukunft notwendig sein wird [101, 102]. Zudem sind nach wie vor Impfstoffdosen in bestimmten Regionen nicht in ausreichendem Maß verfügbar und es ist weiterhin unklar, wann der weltweite Bedarf an Impfstoff gedeckt werden kann. Darüber hinaus nimmt die Wirksamkeit der verfügbaren Impfstoffe nachgewiesenermaßen im Laufe der Zeit ab, sodass regelmäßige Auffrischungen in Zukunft denkbar sein könnten [103-105]. Diese Faktoren verdeutlichen den Bedarf an Behandlungsmöglichkeiten, die die bestehenden Impfmaßnahmen ergänzen und ungeachtet der Virusvariante eine zuverlässige Therapie der Virusinfektion über einen kurzen Behandlungszeitraum ermöglichen.

Zur Behandlung von Erwachsenen mit COVID-19, die keine Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein hohes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf besteht, liegen Zulassungen für antivirale Mittel und monoklonale Antikörper vor [106]. Eine Behandlung mit diesen Arzneimitteln im ambulanten Bereich stellt jedoch noch keinen Therapiestandard in Deutschland dar, da eine weitreichende Versorgung des deutschen Gesundheitssystems mit diesen Wirkstoffen noch nicht gegeben ist. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin sieht z. B. für Personen ohne Vorerkrankungen supportive Maßnahmen vor. So können leicht erkrankte Patienten bei Gewährleistung einer entsprechenden ambulanten Betreuung im häuslichen Umfeld verbleiben [107]. Für Menschen im höheren Alter und/ oder mit Vorerkrankungen (z. B. Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie, COPD, Herz- und Nierenkrankheiten, Immunsuppression) werden verschiedene Therapiemöglichkeiten genannt, um einen schweren Krankheitsverlauf zu verhindern. So können z. B. eine prophylaktische Heparinisierung zur Verhinderung einer Thromboembolie, eine Budesonid-Inhalation zur Vermeidung von Atemwegskomplikationen oder die Gabe von Fluvoxamin aufgrund seiner immunmodulierenden Wirkung herangezogen werden. Bei diesen Therapiemöglichkeiten handelt es sich allerdings um off-label-Verordnungen, die keine Zulassung für die Indikation COVID-19 besitzen [107].

Nirmatrelvir ist ein neuartiger Proteaseinhibitor, der zielgerichtet die virale Protease 3CL^{pro} von SARS-CoV-2 hemmt und somit die Virusreplikation stört. Ritonavir hemmt den Cytochrom P450 (CYP)3A-vermittelten Metabolismus von Nirmatrelvir und sorgt so für eine länger wirksame Plasmakonzentration von Nirmatrelvir. Nirmatrelvir/Ritonavir erfüllt alle Anforderungen an neue Arzneimittel, die für die Deckung des therapeutischen Bedarfs in der vorliegenden Indikation eine Rolle spielen. Nirmatrelvir wird 2-mal als Tablette mit 150 mg Wirkstärke in Kombination mit 100 mg Ritonavir alle zwölf Stunden über fünf Tage oral eingenommen. Die Patienten können im Gegensatz zu den bisher im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen somit ambulant therapiert werden. Ein weiterer, klarer Vorteil von Nirmatrelvir/Ritonavir ist die in-vitro nachgewiesene gute Wirksamkeit unabhängig von der vorherrschenden Virusvariante, so z. B. der Omikron-Variante [108, 109], da der Angriffspunkt von Nirmatrelvir bisher nicht durch Mutationen verändert wurde [110-112]. Dies deutet mit hoher Wahrscheinlichkeit darauf hin, dass auch zukünftig auftretende VOC sensitiv gegenüber

antiviralen Arzneimitteln bleiben, für deren Wirkmechanismus das Spike-Protein keine Rolle spielt. Eine gewisse Übertragbarkeit von in-vitro auf in-vivo Ergebnisse wird auf Basis der Untersuchung von Jansson-Löfmark et al. angenommen [113]. Nirmatrelvir/Ritonavir stellt somit eine sinnvolle Ergänzung zur Schutzimpfung für die Eindämmung der Pandemie dar.

In der Zulassungsstudie EPIC-HR führte die Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir zu einer Reduktion des Risikos für Tod bzw. Hospitalisierung von jeweils 96 % bzw. 86 % bei gleichzeitig guter Verträglichkeit (siehe Modul 4 A des vorliegenden Dossiers). Die ausgesprochen guten Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit haben die WHO dazu veranlasst, eine starke Empfehlung für die Nutzung von Nirmatrelvir/Ritonavir im vorliegenden Anwendungsgebiet auszusprechen. Die WHO hält zusätzlich fest, dass Nirmatrelvir/Ritonavir nicht nur in punkto Wirksamkeit, sondern auch in den Kategorien Verträglichkeit und Darreichungsform anderen Arzneimitteln gegenüber überlegen ist [114]. Den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet steht mit Nirmatrelvir/Ritonavir somit erstmalig eine oral anwendbare, wirksame first-in-class-Therapieoption zur Verfügung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das RKI veröffentlicht als zentrale Einrichtung der Bundesregierung auf dem Gebiet der Krankheitsüberwachung und -prävention täglich bzw. wöchentlich Lage- und Situationsberichte, die im folgenden Abschnitt für die Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz herangezogen werden. Da spezifische Angaben in Bezug auf die Zulassungspopulation nicht vorliegen, wird im Folgenden ein Überblick über das allgemeine Infektionsgeschehen von SARS-CoV-2 in Deutschland seit Beginn der Pandemie gegeben.

Inzidenz

Die Berechnung der 7-Tage-Inzidenz seitens des RKI erfolgt auf Basis des sogenannten Meldedatums, also dem Datum, an dem das lokale Gesundheitsamt Kenntnis über den Fall erlangt und ihn elektronisch erfasst hat. Für die tägliche 7-Tage-Inzidenz werden die Fälle mit Meldedatum innerhalb der letzten 7 Tage gezählt. Seit dem 26. August 2021 verwendet das RKI die Daten der Bevölkerungsstatistik des Statistischen Bundesamtes mit Datenstand 31.12.2020 zur Berechnung der Inzidenz pro 100.000 Einwohner. Abbildung 3 zeigt die Entwicklung der 7-Tage-Inzidenz, gemessen pro 100.000 Einwohner, seit Beginn des

Infektionsgeschehens in Deutschland (KW10/2020) bis KW18/2022. Bis dato sind für Deutschland mehrere Infektionswellen beschrieben, die durch einen erheblichen Anstieg der 7-Tage-Inzidenz gekennzeichnet sind.

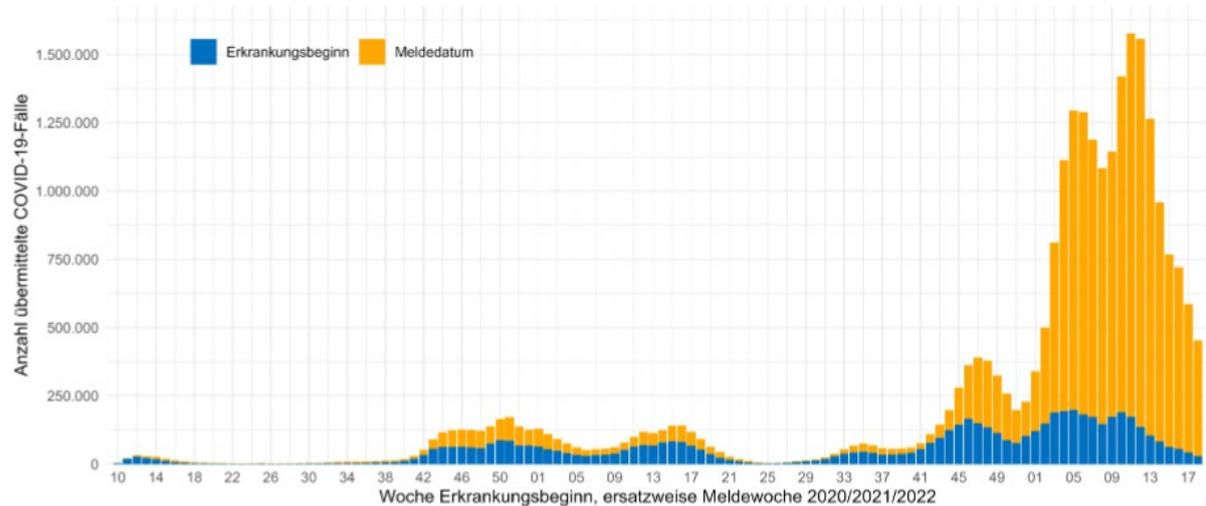


Abbildung 3: Anzahl der an das RKI übermittelten SARS-CoV-2-Infektionsfälle nach Woche des Erkrankungsbeginns, ersatzweise nach Meldeweche.

Dargestellt werden nur Fälle mit Erkrankungsbeginn oder Meldeweche seit MW10/2020 (Datenstand 11. Mai 2022, 00:00 Uhr).

Quelle: [91]

Generell ist ein saisonaler Verlauf der Inzidenz zu beobachten, der durch einen oder mehrere Peaks zwischen den Herbst-, Winter- und Frühlingsmonaten, und einem annähernd stabilen Plateau auf vergleichsweise niedrigem Niveau über die Sommermonate gekennzeichnet ist. Die Länge der jeweiligen Infektionswellen und Plateaus war in den vergangenen Jahren stark von den verfügbaren Testkapazitäten, der vorherrschenden Virusvariante, dem Anteil geimpfter Personen und der möglichen Inkraftsetzung von Kontaktreduzierungsmaßnahmen abhängig.

So zeigte die 1. Infektionswelle im Frühjahr 2020, bedingt durch vergleichsweise niedrige Testkapazitäten und einer geringeren Infektiosität des SARS-CoV-2-Wildtyps, einen Höchstwert der 7-Tage-Inzidenz von 43 pro 100.000 in KW14/2020 [115]. Im Vergleich hierzu wies die 2. Infektionswelle im Winter 2020 einen Höchstwert von 210 pro 100.000 zu KW51/2020, was auf die infektiösere Alpha-Variante und den gesteigerten Testkapazitäten zurückzuführen war [115]. In der kurz darauffolgenden 3. Welle im Frühjahr 2021 erreichte die 7-Tage-Inzidenz einen niedrigeren Höchstwert von 174 pro 100.000 in KW16/2021 [116], was auf die zu diesem Zeitpunkt geltenden Kontaktbeschränkungen und dem Start der nationalen Impfkampagne zurückzuführen ist.

Der im Vergleich zum Vorjahr deutlich frühere, erneute Anstieg der 7-Tage-Inzidenz während der Sommermonate im Jahr 2021 war der Ausbreitung der im Vergleich zur Alpha-Variante infektiöseren Delta-Variante geschuldet, die ab KW29/2021 fast vollständig die Alpha-Variante verdrängt hatte [91] (siehe auch Abbildung 2). Mit einem zwischenzeitlichen Abfall der Neuinfektionen während KW36-39/2021 nahm die Zahl der Neuinfektionen während dieser

vierten Welle stetig und im Vergleich zum Vorjahr deutlich bis KW47/2021 bei einem Höchststand von 485 pro 100.000 zu [91, 116].

Die Omikron-Variante wurde erstmalig zu KW47/2021 in Deutschland nachgewiesen, allerdings war sie zum Jahreswechsel 2021/2022 bereits in ca. der Hälfte der getesteten Stichproben nachweisbar; zu KW3/2022 hatte sie weitestgehend die Delta-Variante verdrängt [91] (siehe auch Abbildung 2). Der fließende Übergang von der 4. (Delta-Variante) in die 5. (Omikron-Variante) Welle führte im Frühjahr 2022 zu den bislang höchsten gemeldeten Infektionszahlen seit Beginn der Pandemie, was auf die gesteigerte Infektiosität der Omikron-Variante und ihrer verbesserten Fähigkeit zum Durchbrechen des Impfschutzes zurückzuführen ist [3, 93]. Es ist abzuwarten, inwiefern die Inzidenz in den Folgejahren ähnliche Verläufe annehmen wird.

Prävalenz

Antikörper-Screening-Untersuchungen in Blutproben lassen epidemiologische Rückschlüsse auf die Prävalenz auch in Abwesenheit von Symptomen zu [117]. Bereits im März 2020 wurde vom RKI eine Studie geplant, um schnell eine große Anzahl an Bundesbürgern auf das Vorliegen von SARS-CoV-2-Antikörpern (Seropositivität) zu untersuchen (SeBluCo-Studie). Das RKI bezweckte damit eine Abschätzung der Verbreitung von SARS-CoV-2 in der Bevölkerung [118]. Im Rahmen der SeBluCo-Studie untersuchte das RKI in Kooperation mit 13 Blutspendediensten und 2 virologischen Instituten im Zeitraum Ende April 2020 bis Ende April 2021 alle 14 Tage ca. 5.000 Proben von Blutspendern auf SARS-CoV-2-Seropositivität in 28 Regionen bundesweit. Ein weiterer Querschnitt mit ca. 5.000 Proben wurde im September 2021 untersucht. Ab Januar 2021 erfolgten zusätzliche Untersuchungen der im Screening Immunglobulin-G (IgG)-positiven Proben auf das Vorliegen von Antikörpern gegen das Nukleokapsid, um durch Impfung induzierte Antikörper von Antikörpern nach natürlicher Infektion unterscheiden zu können. Die gemessenen Werte wurden sowohl für die Testperformance als auch für die unterschiedliche Alters- und Geschlechtsstruktur der Blutspendepopulation im Vergleich zu der in den Regionen lebenden Bevölkerung sowie für die Stichprobengröße adjustiert. Mit bislang 120.000 untersuchten Proben stellt die SeBluCo-Studie die größte SARS-CoV-2-Serostudie in Deutschland dar und zählt auch international zu den größten bislang durchgeführten Studien dieser Art [119].

Die Stichprobe der blutspendenden Personen unterschied sich in der Alters- und Geschlechtszusammensetzung von der Allgemeinbevölkerung: Insgesamt 55,6 % der Studienteilnehmer waren Männer und 44,4 % Frauen. 33 % der Proben stammten von Personen zwischen 18 und 30 Jahren, 67 % der Proben von Personen > 30 Jahre. Blutspender sind zudem eine vergleichsweise gesunde Gruppe. Die adjustierten Studienergebnisse korrelieren bisher gut mit bevölkerungsrepräsentativen Serosurveys, was den Wert der SeBluCo-Studie für das Monitoring von zeitlichen und regionalen Entwicklungen unterstreicht [119].

Nach einem geringen Anstieg der Seroprävalenz in der 1. Welle blieb diese über den Sommer 2020 stabil. Die adjustierte Seroprävalenz lag bis November 2020 unter 2 %. Ab Dezember 2020 stieg die Seroprävalenz bis April auf 19,4 % deutlich an. Im September 2021

lag die Gesamtprävalenz nachweisbarer Antikörper in der Stichprobe bei 87,6 % (siehe Abbildung 4) [119].

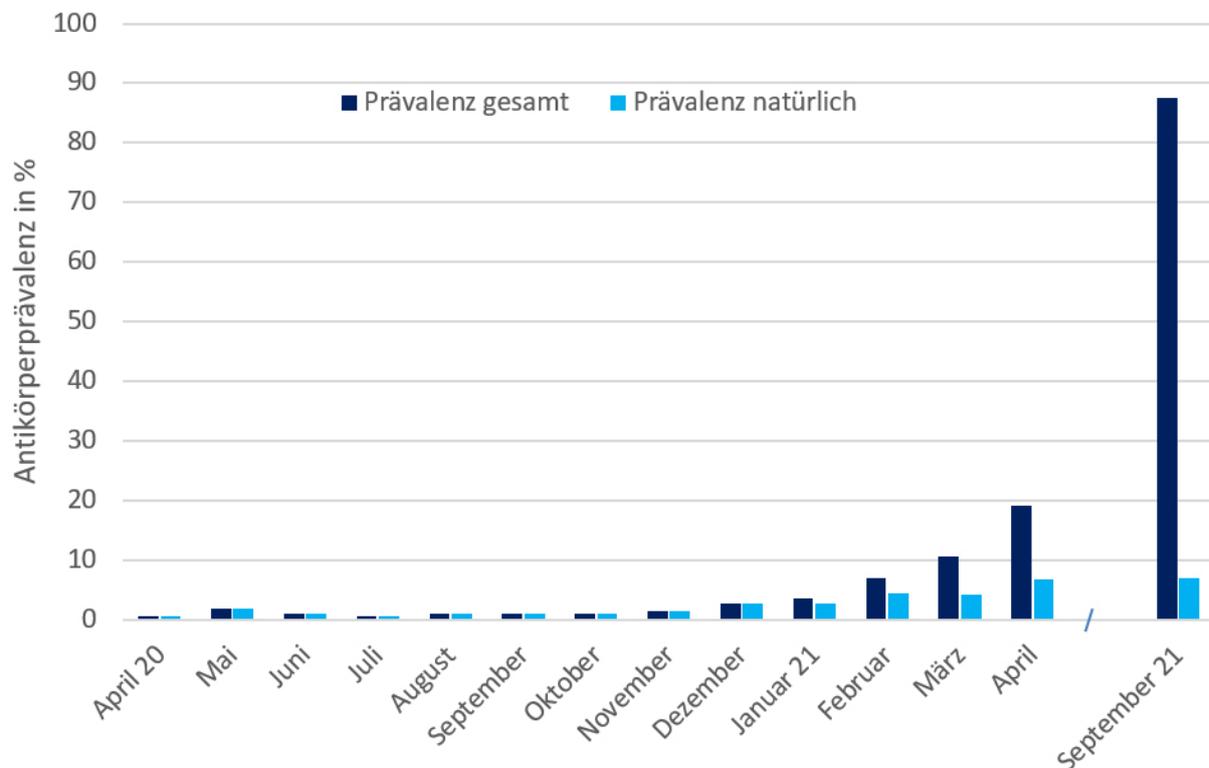


Abbildung 4: Adjustierte SARS-CoV-2-Seroprävalenz von Ende April 2020 bis Ende April 2021 und von September 2021

Quelle: [119]

SARS-CoV-2: Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2

Der Anteil von Impfantikörpern stieg unter den Proben mit positivem Antikörpernachweis von Januar 2021 bis April 2021 von 28 % auf 63 %. Somit waren schon fast zwei Drittel der im April nachweisbaren Antikörper auf Impfungen zurückzuführen. In den Proben mit einem Antikörpernachweis von April 2020 bis April 2021 wurden in 73 % auch neutralisierende Antikörper nachgewiesen. Im September 2021 lag der Anteil der Positiven ohne nachweisbare Antikörper gegen das Nukleokapsid bei 81,7 %. Das legt nahe, dass der überwiegende Anteil der Blutspender im September 2021 bereits geimpft war. Der Anteil der geimpften Blut spendenden Personen zwischen 18 und 59 Jahren lag bei 80,7 % und somit höher als der im Digitalen Impfquotenmonitoring berichtete Anteil in der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung (65,9 %) zu diesem Zeitpunkt [119].

Bei jüngeren Spendern (< 30 Jahre) fanden sich im September 2021 häufiger durch Infektion hervorgerufene Antikörper als bei Personen > 30 Jahre, die im Gegensatz dazu häufiger impfinduzierte Antikörper hatten. Die Gesamtantikörperprävalenz unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den Altersgruppen. Auch fand sich im September 2021 kein signifikanter Unterschied in der Gesamtprävalenz zwischen Frauen und Männern [119].

Es konnten allerdings regionale Unterschiede beobachtet werden. In den untersuchten Regionen fand sich im September 2021 eine Streubreite der Gesamtantikörperprävalenz von 69-98 % und der durch Impfung induzierten Antikörper von 55-92 %. Gesamtantikörperprävalenzen unter 80 % wiesen die Blutspenderegionen Dresden, Erfurt, Bayern Süd-Ost, Berlin, Görlitz und Leipzig auf. Hohe Gesamtantikörperprävalenzen von mehr als 95 % wurden in Münster und Breitscheid nachgewiesen [119].

Bei der Interpretation der zeitlichen Verläufe ist zu beachten, dass ein Nachweis von spezifischen Antikörpern erst ca. 3 Wochen nach der Infektion oder einer Impfung zuverlässig gelingt. Ein Nachweis der Seroprävalenz ist somit entsprechend verzögert gegenüber den aktiven Infektionen und Impfungen. So konnten z. B. die Antikörper der Infektionswelle im Winter 2020 erst Anfang 2021 nachgewiesen werden. Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Konzentration von Antikörpern nach einer gewissen Zeit rückläufig ist und diese dann bei einem Anteil der Teilnehmenden nicht mehr nachgewiesen werden konnten. Dies trifft vor allem auf Antikörper gegen das Nukleokapsid zu, die für die Unterscheidung von durch Impfung und durch Infektion gebildete Antikörper verwendet wurden. Somit wird der Anteil der Proben mit Antikörpern nach natürlicher Infektion vermutlich etwas unterschätzt und im Umkehrschluss der Anteil der Impfantikörper etwas überschätzt [119].

Die Untersuchungen zeigen, dass der Anteil von Personen mit durch SARS-CoV-2-Infektion erworbenen Antikörpern bis zum Ende 2020 niedrig war, was auch auf die bis dahin ergriffenen, erfolgreichen Infektionsschutzmaßnahmen in Deutschland zurückzuführen ist. Nimmt man die Antikörperprävalenz als Indikator für Immunität gegen SARS-CoV-2, so ist der Anteil von Personen, die im September 2021 weiterhin für die Infektion bzw. schwere Verläufe empfänglich war, geringer als im Frühjahr 2021, aber dennoch so groß, dass das Gesundheitssystem weiterhin durch SARS-CoV-2-Infektionen von Personen ohne ausreichende Immunität stark belastet werden kann [119].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Jegliche Prognose zur Inzidenz und Prävalenz von COVID-19 in den kommenden Jahren ist mit einer großen Unsicherheit behaftet. Dies ist auf das dynamische Infektionsgeschehen zurückzuführen, welches von zahlreichen Faktoren wie z. B. der vorherrschenden Virusvariante, der Impfquote, der Wirksamkeit von Schutzimpfungen, der allgemeinen Einhaltung der Hygiene- und Abstandsregelungen sowie dem Mobilitätsverhalten seitens der Bevölkerung und einer in den kommenden Jahren fortgeführten, breiten Teststrategie abhängig ist. Saisonale Effekte, individuelle Schutzmaßnahmen (z. B. Mund-Nasen-Schutz) und Kontaktreduktionen („Lockdown“) nehmen zusätzlich Einfluss auf die Transmissionsrate [120, 121].

Es ist denkbar, dass besonders vulnerable Gruppen in der Bevölkerung und auch die Abschwächung der Immunantwort nach Genesung bzw. nach einer Impfung, die Etablierung von SARS-CoV-2 als endemisches Virus, ggf. mit saisonalen Infektionspeaks, fördern werden. Die Verfügbarkeit wirksamer Therapien, die in die Virusreplikation eingreifen, kann wiederum dazu beitragen, das Infektionsgeschehen einzudämmen, sodass sich in künftigen Jahren Fallzahlen und Mortalität vergleichbar z. B. mit jenen des Influenza-Virus entwickeln könnten. Im besten Fall führt die Anpassung von SARS-CoV-2 an den Menschen als Wirt zu einer Abschwächung der Infektion analog zu anderen saisonalen CoV-Spezies. Das Monitoring von SARS-CoV-2-Infektionsketten wird somit in den kommenden Jahren weiterhin einen wichtigen Bestandteil der Strategie zur Eindämmung der Virusverbreitung darstellen [122].

Tabelle 3-3: Änderungen hinsichtlich Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre

	2023	2024	2025	2026	2027
Inzidenz	Es können keine Angaben gemacht werden				
Prävalenz	Es können keine Angaben gemacht werden				

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nirmatrelvir/Ritonavir	50.335-15.701.106	44.345-13.832.674
GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Wie im vorherigen Abschnitt Inzidenz und Prävalenz bereits beschrieben, ist das Infektionsgeschehen in Deutschland sehr dynamisch und von diversen Faktoren abhängig. Aus diesem Grund ist jegliche Schätzung der zukünftigen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit extremen Unsicherheiten behaftet. Um diese Dynamik dennoch bestmöglich abzubilden, wurde ein Modell zur Schätzung der Anzahl der jährlich an das RKI übermittelten SARS-CoV-2-Neuinfektionen eingeführt, welches die Betrachtung von verschiedenen Szenarien mit unterschiedlichen Annahmen für die Einflussfaktoren *dominierende Virusvariante, Impfquote, Impfstoffwirksamkeit, wöchentliche Ausbreitungsraten* sowie *hohes und niedriges Niveau der Neuinfektionen zu Beginn der Modellierung* erlaubt. Konkret wurde das Modell auf 16 verschiedene Szenarien angewendet und die jeweiligen Anteile der Patienten in der Zielpopulation sowie deren Anteile in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bestimmt. Nachfolgend wird dieses Modell u. a. mit Verweisen auf eine technische Dokumentation näher erläutert.

Die Grundidee des Modells besteht darin, die Ausbreitung von SARS-CoV-2 von Woche zu Woche durch eine variierende wöchentliche Ausbreitungsrate $r_{\text{Wocheindex}}$ nachzubilden und anschließend die jeweilige Anzahl der wöchentlichen Neuinfektionen $X_{\text{Wocheindex}}$ rekursiv, also durch wiederholtes Anwenden der Rechenvorschrift $X_{k+1} = X_k * r_k$ mit zuvor gewähltem Anfangsniveau $X_{\text{Startindex}}$, zu ermitteln. Im Folgenden wird dieses Prinzip der Modellierung als „rekursive Modellierung via wöchentlicher Ausbreitungsraten“ bezeichnet.

Als Grundlage für die Bestimmung dieser wöchentlichen Ausbreitungsraten dienen die wöchentlich an das RKI übermittelten Neuinfektionen von März 2020 bis Mai 2022 [116] bzw. deren Änderungsrate zur jeweiligen Vorwoche, die implizit zu jedem Zeitpunkt den jeweiligen Einfluss durch die sich im Umlauf befindlichen Virusvarianten [123], den Impffortschritt in der Bevölkerung [124], die Wirksamkeit der Impfungen, eine Saisonalität, das Bestehen von Eindämmungsmaßnahmen wie Hygieneregeln und Lockdowns, sowie die Mobilität der Bevölkerung beinhalten und Veränderungen dieser Einflüsse erkennen lassen. Da in der Modellierung bestimmte Einflussfaktoren jedoch angepasst werden, ist es sinnvoll, deren jeweiligen Einfluss zunächst weitestgehend aus diesen Änderungsraten herauszurechnen. Dies ist insbesondere für die Einflüsse durch neuauftretende Virusvarianten, Impfungen und den Anteil der Genesenen möglich, sodass die Änderungsrate auf den Stand „Wildtyp, 0 % geimpft und kein Genesenschutz“ normiert werden konnte. Diese Normierung ist detailliert in einem Dokument zur technischen Dokumentation erläutert und nutzt neben den wöchentlichen Daten des RKI für die Neuinfektionen, verabreichten Impfungen und Virusvariantenanteile einige Annahmen [125].

Die so gewonnene normierte Änderungsrate kann an verschiedene Szenarien angepasst und auf einen Startwert angewendet werden. Konkret wurde die rekursive Modellierung via wöchentlicher Ausbreitungsrate für 35 Wochen von Anfang September bis Ende April des Folgejahrs angewendet. Für die restlichen 17 Wochen in den Sommermonaten Mai bis August wurden feste Werte für die Anzahl der wöchentlichen Neuinfektionen verwendet. Der Wert aus der 17. „Sommerwoche“ diente dann als Startwert für die rekursive Modellierung via wöchentlicher Ausbreitungsrate. Dieses Vorgehen ist wie folgt begründet:

- Aufgrund der Saisonalität der Anzahl der wöchentlichen Neuinfektionen wurde ähnlich zur Grippe (Influenza) die 1-Jahres-Periode über den Jahreswechsel gewählt [126, 127].
- Zum Beginn der Sommermonate sind die wöchentlichen Fallzahlen niedrig, sodass lokale Ausbrüche stärker ins Gewicht fallen [128, 129]. Eine rekursive Modellierung via wöchentlicher Ausbreitungsrate berücksichtigt diese aber nicht, sondern konzentriert sich vielmehr auf das überregionale Geschehen, was bei hohen Fallzahlen weniger stark von lokalen Ausbrüchen beeinflusst ist.
- Im Hochsommer 2020 (Mitte bis Ende der Sommermonate) war ein vorübergehender ‚reiseassoziiertes‘ Anstieg der wöchentlichen Fallzahlen, die sogenannte Sommerferienwelle [130], zu beobachten, und ein ähnliches verstärktes Muster lässt sich im Hochsommer 2021 beobachten. Da dieses reiseassoziierte Muster womöglich stark von den Einflussfaktoren der Impfquote und Neuinfektionen im Ausland abhängt, ist es nur eingeschränkt durch die rekursive Modellierung via wöchentlicher Ausbreitungsrate reproduzierbar.

Als feste Anzahl der wöchentlichen Neuinfektionen in den Sommermonaten wurden zwei Optionen gewählt, nämlich die jeweiligen Daten aus 2020 und 2021. Kombiniert mit den normierten Verläufen der wöchentlichen Ausbreitungsrate aus 2020/21 und aus 2021/22 ergaben sich insgesamt vier Ausgangssituationen:

1. Startwert 2020/ Ausbreitung 2020/21
2. Startwert 2021/ Ausbreitung 2020/21
3. Startwert 2020/ Ausbreitung 2021/22
4. Startwert 2021/ Ausbreitung 2021/22

Auf diese Ausgangssituationen lassen sich nun verschiedene Szenarien anwenden, die sich jeweils aus den drei Einflussfaktoren *vorherrschende Virusvariante*, *Impfquote* und *durchschnittliche Impfwirksamkeit* zusammensetzen. Konkret wurden folgende Szenarien betrachtet:

- A. Omikron BA.2, 78 % Impfquote, 60 % durchschnittliche Impfwirksamkeit
- B. Omikron BA.2, 90 % Impfquote, 60 % durchschnittliche Impfwirksamkeit
- C. Omikron BA.2, 78 % Impfquote, 80 % durchschnittliche Impfwirksamkeit
- D. Omikron BA.2, 90 % Impfquote, 80 % durchschnittliche Impfwirksamkeit

Angewendet auf die vier Ausgangssituationen ergaben sich vier verschiedene Spannen für die Zahl der jährlichen Neuinfektionen (siehe Tabelle 3-5). Diese wurden schließlich mit den Szenarien-spezifischen Anteilen der Personen mit einem hohen Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf multipliziert. Die Berechnung dieser Anteile basiert auf zusätzlichen Annahmen und wird in der technischen Dokumentation näher erläutert [125].

Tabelle 3-5: Spannen für die Zahl der jährlichen Neuinfektionen

Szenario	Gesamtzahl jährlicher Neuinfektionen	Anteil der Zielpopulation	Jährliche Neuinfektionen in der Zielpopulation
A	30.718.755-41.915.665	37,46 %	11.506.877-15.701.106
B	11.271.870-23.285.810	43,32 %	4.883.190-10.087.859
C	786.572-5.963.249	32,26 %	253.756-1.923.804
D	116.189-902.603	43,32 %	50.335-391.025
Quelle: [125]			

Aus dieser Modellierung ergibt sich eine Spanne von 50.335-15.701.106 Patienten in der Zielpopulation. In der Folge wird unter Berücksichtigung des Bevölkerungsstandes in Deutschland (83.155.031 zum 31. Dezember 2020 [131]) und der Anzahl an Versicherten in der GKV (73.274.000 im Juli 2021 [132]) ein Anteil an GKV-Versicherten von 88,1 % bestimmt. Somit ergibt sich eine Spanne von 44.345-13.832.674 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Bei dieser Hochrechnung auf die GKV-Population handelt es sich lediglich um eine theoretische, maximale Zielpopulation. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass alle Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion behandelt werden und dass die, die behandelt werden, eine COVID-19-spezifische Therapie erhalten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nirmatrelvir/Ritonavir	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Beträchtlich (Beleg)	44.345-13.832.674
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, wurde in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers ein Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Beschreibung der Erkrankung, des therapeutischen Bedarfs und der Beschreibung von Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung entstammen der Fachliteratur sowie den öffentlich verfügbaren Daten und Auswertungen des RKI.

Für die Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation diente eine Modellierung des Infektionsgeschehens. Für die Herleitung des Anteils an Patienten der GKV-Zielpopulation wurden die Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand bzw. die aktuellen GKV-Kennzahlen herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
2. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. Stand: 26.11.2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=E5C0C0DE398A059107466B5B7B61D2F8.internet061?nn=13490888. [Zugriff am: 13.05.2022]
3. Robert Koch Institut (RKI). SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. Stand: 25.03.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html. [Zugriff am: 13.05.2022]
4. World Health Organization (WHO). COVID-19 Clinical Management: Living Guidance. 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1394399/retrieve>. [Zugriff am: 13.05.2022]
5. World Health Organization (WHO). Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). 30 January. 2020. Verfügbar unter: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)). [Zugriff am: 31.03.2022]
6. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - Situation Report - 51. 2020. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331475/nCoVsitrep11Mar2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 31.03.2022]
7. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2022. Verfügbar unter: <https://covid19.who.int/>. [Zugriff am: 13.05.2022]

8. Robert Koch-Institut (RKI). COVID-19: Fallzahlen in Deutschland und weltweit. Stand: 13.05.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Fallzahlen.html. [Zugriff am: 13.05.2022]
9. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). COVID-19-Impfstoffe – Übersicht über in Europa zugelassene oder im Zulassungsprozess befindliche Impfstofftypen. 2021. Verfügbar unter: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/einzelartikel/2021-covid-19-impfstoffe-zulassung.pdf?__blob=publicationFile&v=4. [Zugriff am: 31.03.2022]
10. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). COVID-19 vaccines: authorised. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorised>. [Zugriff am: 31.03.2022]
11. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2021;398(10309):1407-16.
12. Thomas SJ, Moreira ED, Jr., Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1761-73.
13. Frencik RW, Jr., Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385(3):239-50.
14. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1412-23.
15. Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, Kreiss Y, Leshem E. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *Lancet*. 2021;397(10277):875-7.
16. Chodick G, Tene L, Rotem RS, Patalon T, Gazit S, Ben-Tov A, et al. The effectiveness of the TWO-DOSE BNT162b2 vaccine: analysis of real-world data. *Clin Infect Dis*. 2021.
17. Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernan MA, Lipsitch M, Kohane IS, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet*. 2021;398(10316):2093-100.
18. Arbel R, Hammerman A, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Netzer D, et al. BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(26):2413-20.
19. Robert Koch-Institut (RKI). COVID-19 und Impfen: Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ). Stand: 29.04.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/gesamt.html;jsessionid=8009DE19A11D411257521C67B581F614.internet07>. [Zugriff am: 13.05.2022]
20. Robert Koch-Institut (RKI). Impfdashboard - Aktueller Impfstatus - Stand: 13.05.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://impfdashboard.de/>. [Zugriff am: 13.05.2022]
21. Kaye AD, Cornett EM, Brondeel KC, Lerner ZI, Knight HE, Erwin A, et al. Biology of COVID-19 and related viruses: Epidemiology, signs, symptoms, diagnosis, and treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021;35(3):269-92.

22. Lelieveld J, Helleis F, Borrmann S, Cheng Y, Drewnick F, Haug G, et al. Model Calculations of Aerosol Transmission and Infection Risk of COVID-19 in Indoor Environments. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21).
23. Talic S, Shah S, Wild H, Gasevic D, Maharaj A, Ademi Z, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021;375:e068302.
24. Kwon S, Joshi AD, Lo CH, Drew DA, Nguyen LH, Guo CG, et al. Association of social distancing and face mask use with risk of COVID-19. *Nat Commun*. 2021;12(1):3737.
25. Andrejko KL, Pry JM, Myers JF, Fukui N, DeGuzman JL, Openshaw J, et al. Effectiveness of Face Mask or Respirator Use in Indoor Public Settings for Prevention of SARS-CoV-2 Infection — California, February–December 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2022;71(6):212-6.
26. Max-Planck-Institut für Chemie (MPI). COVID-19 Risikorechner für Aerosolübertragung. 2022. Verfügbar unter: <https://www.mpic.de/4747361/risk-calculator>. [Zugriff am: 07.04.2022]
27. Nouvellet P, Bhatia S, Cori A, Ainslie KEC, Baguelin M, Bhatt S, et al. Reduction in mobility and COVID-19 transmission. *Nat Commun*. 2021;12(1):1090.
28. Ren Z, Li R, Zhang T, Chen B, Wang C, Li M, et al. Reduction of Human Mobility Matters during Early COVID-19 Outbreaks: Evidence from India, Japan and China. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(6).
29. Chung PC, Chan TC. Impact of physical distancing policy on reducing transmission of SARS-CoV-2 globally: Perspective from government's response and residents' compliance. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255873.
30. Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, et al. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(17).
31. Hu S, Wang W, Wang Y, Litvinova M, Luo K, Ren L, et al. Infectivity, susceptibility, and risk factors associated with SARS-CoV-2 transmission under intensive contact tracing in Hunan, China. *Nat Commun*. 2021;12(1):1533.
32. Ferretti L, Wymant C, Kendall M, Zhao L, Nurtay A, Abeler-Dorner L, et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science*. 2020;368(6491).
33. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 49/2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/49_21.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 13.05.2022]
34. Huang R, Xia J, Chen Y, Shan C, Wu C. A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):534-5.
35. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):410-1.
36. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1757-61.
37. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(5):672-5.
38. Walsh KA, Spillane S, Comber L, Cardwell K, Harrington P, Connell J, et al. The duration of infectiousness of individuals infected with SARS-CoV-2. *J Infect*. 2020;81(6):847-56.

39. Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. Duration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectivity: When Is It Safe to Discontinue Isolation? *Clin Infect Dis*. 2021;72(8):1467-74.
40. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1059-61.
41. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
42. Byrne AW, McEvoy D, Collins AB, Hunt K, Casey M, Barber A, et al. Inferred duration of infectious period of SARS-CoV-2: rapid scoping review and analysis of available evidence for asymptomatic and symptomatic COVID-19 cases. *BMJ Open*. 2020;10(8):e039856.
43. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, Taylor M, Adriano A, Davenport C, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD013705.
44. Robert Koch-Institut (RKI). Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2. Stand: 07.03.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html;jsessionid=F049A1F918D99E15FC8C325B9994010A.internet112?nn=13490888#doc13490982bodyText9. [Zugriff am: 13.05.2022]
45. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-7.
46. Robert Koch Institut (RKI). Fachgruppe COVRIIN: COVID-19: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieempfehlungen nach Erkrankungsphase. 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Infografik-Therapieempfehlungen.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 13.05.2022]
47. Feldt T, Guggemos W, Heim K, Lübbert C, Mikolajewska A, Niebank M, et al. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Stand: 06.04.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 05.05.2022]
48. Wiesner O, Busch M, David S. [Treatment of severe COVID-19 courses in intensive care medicine]. *Internist (Berl)*. 2020;61(8):804-12. Therapie schwerer COVID-19-Verläufe in der Intensivmedizin.
49. Feldt T, Karagiannidis C, Mager S, Mikolajewska A, Uhrig A, Witzke O, et al. Erfahrungen im Umgang mit COVID-19-Erkrankten. Hinweise von Klinikern für Kliniker. Welche Rolle spielt ein mögliches Hyperinflammationssyndrom bei einer schweren COVID-19-Infektion und können hieraus Konsequenzen für die Therapie gezogen werden? Stand: 27.07.2020. 2022. Verfügbar unter: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6898/Hyperinflammation20200727_final.pdf?sequence=1&isAllowed=y. [Zugriff am: 05.05.2022]
50. Feldt T, Karagiannidis C, Mager S, Mikolajewska A, Uhrig A, Witzke O, et al. Erfahrungen im Umgang mit COVID-19-Erkrankten. Hinweise von Klinikern für Kliniker. Wann könnte die Einleitung einer antiviralen Therapie gerechtfertigt werden?

- Stand: 27.07.2020. 2022. Verfügbar unter:
https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6897.2/Zeitpunkt%20f%C3%BCr%20eine%20antivirale%20Therapie%20200727_final.pdf?sequence=2&isAllowed=y. [Zugriff am: 05.05.2022]
51. Mir T, Almas T, Kaur J, Faisaluddin M, Song D, Ullah W, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem review of pathophysiology. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;69:102745.
 52. Singhavi H, Pai A, Mair M, Singhavi J, Gandhi P, Baker A, et al. SARS-Cov2: a meta-analysis of symptom distribution by continent in 7310 adult COVID-19 infected patients. *Virusdisease*. 2021:1-10.
 53. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*. 2021;11(1):e044640.
 54. Lithander FE, Neumann S, Tenison E, Lloyd K, Welsh TJ, Rodrigues JCL, et al. COVID-19 in older people: a rapid clinical review. *Age Ageing*. 2020;49(4):501-15.
 55. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020;588(7837):315-20.
 56. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Doria A, Ramonda R. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;99:496-504.
 57. Kumar A, Narayan RK, Kulandhasamy M, Prasoon P, Kumari C, Kumar S, et al. COVID-19 pandemic: insights into molecular mechanisms leading to sex-based differences in patient outcomes. *Expert Rev Mol Med*. 2021;23:e7.
 58. Falagas ME, Mourtzoukou EG, Vardakas KZ. Sex differences in the incidence and severity of respiratory tract infections. *Respir Med*. 2007;101(9):1845-63.
 59. Beenakker KGM, Westendorp RGJ, de Craen AJM, Chen S, Raz Y, Ballieux B, et al. Men Have a Stronger Monocyte-Derived Cytokine Production Response upon Stimulation with the Gram-Negative Stimulus Lipopolysaccharide than Women: A Pooled Analysis Including 15 Study Populations. *J Innate Immun*. 2020;12(2):142-53.
 60. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626-38.
 61. Adams SH, Park MJ, Schaub JP, Brindis CD, Irwin CE, Jr. Medical Vulnerability of Young Adults to Severe COVID-19 Illness-Data From the National Health Interview Survey. *J Adolesc Health*. 2020;67(3):362-8.
 62. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). People with Certain Medical Conditions. 2021. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. [Zugriff am: 31.03.2022]
 63. Cai H, Yang L, Lu Y, Zhang S, Ye C, Zhang X, et al. High body mass index is a significant risk factor for the progression and prognosis of imported COVID-19: a multicenter, retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):147.
 64. Hamer M, Gale CR, Kivimaki M, Batty GD. Overweight, obesity, and risk of hospitalization for COVID-19: A community-based cohort study of adults in the United Kingdom. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(35):21011-3.
 65. Yang J, Ma Z, Lei Y. A meta-analysis of the association between obesity and COVID-19. *Epidemiol Infect*. 2020;149:e11.

66. Nakeshbandi M, Maini R, Daniel P, Rosengarten S, Parmar P, Wilson C, et al. The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(9):1832-7.
67. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*. 2020;21(11):e13128.
68. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Hemingway H, Hippisley-Cox J. COVID-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results From a Cohort Study of 8 Million Adults. *Ann Intern Med*. 2021;174(4):572-6.
69. Colvin KL, Yeager ME. What people with Down Syndrome can teach us about cardiopulmonary disease. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143).
70. Malle L, Gao C, Hur C, Truong HQ, Bouvier NM, Percha B, et al. Individuals with Down syndrome hospitalized with COVID-19 have more severe disease. *Genet Med*. 2021;23(3):576-80.
71. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020;26(8):1200-4.
72. Sanaie S, Golipour E, Shamekh A, Sadaie MR, Mahmoodpoor A, Yousefi M. Immune response variables and viral mutations impact on COVID-19 reinfection and relapse. *Int Immunopharmacol*. 2021;100:108108.
73. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Molbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet*. 2021;397(10280):1204-12.
74. Zhu N, Wang W, Liu Z, Liang C, Wang W, Ye F, et al. Morphogenesis and cytopathic effect of SARS-CoV-2 infection in human airway epithelial cells. *Nat Commun*. 2020;11(1):3910.
75. Rana R, Tripathi A, Kumar N, Ganguly NK. A Comprehensive Overview on COVID-19: Future Perspectives. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:744903.
76. Park BD, Faubel S. Acute Kidney Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Clin*. 2021;37(4):835-49.
77. Menez S, Parikh CR. Overview of acute kidney manifestations and management of patients with COVID-19. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021;321(4):F403-F10.
78. Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH, Tracey I, Wessely S, Arseneault L, et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(6):547-60.
79. Meys R, Delbressine JM, Goertz YMJ, Vaes AW, Machado FVC, Van Herck M, et al. Generic and Respiratory-Specific Quality of Life in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9(12).
80. Wynberg E, van Willigen HDG, Dijkstra M, Boyd A, Kootstra NA, van den Aardweg JG, et al. Evolution of COVID-19 symptoms during the first 12 months after illness onset. *Clin Infect Dis*. 2021.
81. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021;6(9).
82. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019.
83. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-15.

84. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144.
85. Scott J, Sigfrid L, Drake T, Pauley E, Jesudason E, Lim WS, et al. Symptoms and quality of life following hospitalisation for COVID-19 (Post COVID-19 Syndrome/Long COVID) in the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: preliminary results. 2021.
86. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 2021. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. [Zugriff am: 31.03.2022]
87. World Health Organization (WHO). Expanding our understanding of post COVID-19 condition: Webinar 2. Stand: 15.06.2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/06/15/default-calendar/expanding-our-understanding-of-post-covid-19-condition-webinar-2>. [Zugriff am: 08.04.2022]
88. World Health Organization (WHO). Klinische Falldefinition einer Post-COVID-19-Erkrankung gemäß Delphi-Konsens. 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/350195/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-ger.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 31.03.2022]
89. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Paxlovid™ 150 mg + 100 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2022.
90. Jerving S. The long road ahead for COVID-19 vaccination in Africa. *The Lancet.* 2021;398(10303):827-8.
91. Robert Koch-Institut (RKI). Wöchentlicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). Stand: 12.05.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2022-05-12.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 13.05.2022]
92. World Health Organization (WHO). Tracking SARS-CoV-2 variants. 2022. Verfügbar unter: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. [Zugriff am: 08.04.2022]
93. Robert Koch-Institut (RKI). Risikobewertung zu COVID-19. Stand: 05.05.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html. [Zugriff am: 13.05.2022]
94. Robert Koch Institut (RKI). Übersicht zu besorgniserregenden SARS-CoV-2-Virusvarianten (VOC). Stand: 20.04.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virusvariante.html. [Zugriff am: 13.05.2022]
95. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Science Brief: Omicron (B.1.1.529) Variant. 2021. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-omicron-variant.html>. [Zugriff am: 31.03.2022]
96. Ito K, Piantham C, Nishiura H. Relative instantaneous reproduction number of Omicron SARS-CoV-2 variant with respect to the Delta variant in Denmark. *J Med Virol.* 2021.
97. Nishiura H, Ito K, Anzai A, Kobayashi T, Piantham C, Rodriguez-Morales AJ. Relative Reproduction Number of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Compared with Delta Variant in South Africa. *J Clin Med.* 2021;11(1).

98. Liu L, Iketani S, Guo Y, Chan JF, Wang M, Liu L, et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature*. 2022;602(7898):676-81.
99. Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, Møller CH, Skov RL, et al. SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households. *medRxiv preprint*. 2021.
100. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Epidemiological update: SARS-CoV-2 Omicron sub-lineages BA.4 and BA.5. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-sars-cov-2-omicron-sub-lineages-ba4-and-ba5>. [Zugriff am: 25.05.2022]
101. Pfizer. Pfizer and BioNTech Provide Update on Omicron Variant. Stand: 08.12.2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-update-omicron-variant>. [Zugriff am: 31.03.2022]
102. Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and Monoclonal Antibodies. *COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv*. 2021.
103. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med*. 2021;385(2):187-9.
104. Polinski JM, Weckstein AR, Batech M, Kabelac C, Kamath T, Harvey R, et al. Effectiveness of the Single-Dose Ad26.COVS2 COVID Vaccine. *medRxiv*. 2021:2021.09.10.21263385.
105. Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N, Peretz A, Perez G, Ben-Tov A, et al. Correlation of SARS-CoV-2 Breakthrough Infections to Time-from-vaccine; Preliminary Study. *Nat Commun*. 2021;12(1):6379.
106. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). COVID-19 treatments: authorised. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-authorised>. [Zugriff am: 31.03.2022]
107. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V (DEGAM). S2e-Leitlinie - SARS-CoV-2/Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte. 2022. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-054l_S2e_SARS-CoV-2-Covid-19-Informationen-Praxishilfen-Hausaerztinnen-Hausaerzte_2022-02_2.pdf. [Zugriff am: 13.05.2022]
108. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *N Engl J Med*. 2022.
109. Rosales R, McGovern BL, Rodriguez ML, Rai DK, Cardin RD, Anderson AS, et al. Nirmatrelvir, Molnupiravir, and Remdesivir maintain potent in vitro activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *bioRxiv*. 2022.
110. Greasley SE, Noell S, Plotnikova O, Ferre RA, Liu W, Bolanos B, et al. Structural basis for Nirmatrelvir in vitro efficacy against the Omicron variant of SARS-CoV-2. *bioRxiv preprint*. 2022.
111. Rai DK, Yurgelonis I, McMonagle P, Rothan HA, Hao L, Gribenko A, et al. Nirmatrelvir, an orally active Mpro inhibitor, is a potent inhibitor of SARS-CoV-2 Variants of Concern. *bioRxiv*. 2022:2022.01.17.476644.
112. Zhao Y, Fang C, Zhang Q, Zhang R, Zhao X, Duan Y, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease in complex with protease inhibitor PF-07321332. *Protein & Cell*. 2021.

113. Jansson-Lofmark R, Hjorth S, Gabrielsson J. Does In Vitro Potency Predict Clinically Efficacious Concentrations? Clin Pharmacol Ther. 2020;108(2):298-305.
114. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: Living Guideline. 2022. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1419047/retrieve>. [Zugriff am: 05.05.2022]
115. Schilling J, Tolksdorf K, Marquis A, Faber M, Pfoch T, Buda S, et al. [The different periods of COVID-19 in Germany: a descriptive analysis from January 2020 to February 2021]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2021;64(9):1093-106. Die verschiedenen Phasen der COVID-19-Pandemie in Deutschland: Eine deskriptive Analyse von Januar 2020 bis Februar 2021.
116. Robert Koch-Institut (RKI). COVID-19-Fälle nach Altersgruppe und Meldewoche. Stand: 12.05.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Altersverteilung.xlsx?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 13.05.2022]
117. Herrmann BL. [The prevalence rate of anti-SARS-CoV-2-IgG is 1.2% - Screening in asymptomatic outpatients in Germany (Northrhine-Westfalia)]. MMW Fortschr Med. 2020;162(14):44-6. Die Prävalenz von SARS-CoV-2-IgG-AK liegt bei 1,2% : Screening bei asymptomatischen ambulanten Patienten.
118. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 29/2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/29_20.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 13.05.2022]
119. Robert Koch-Institut (RKI). Serologische Untersuchungen von Blutspenden auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 (SeBluCo-Studie). Stand: 16.12.2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/SeBluCo_Zwischenbericht.html. [Zugriff am: 13.05.2022]
120. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 13/2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/13_21.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 13.05.2022]
121. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 27/2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/27_21.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 13.05.2022]
122. Telenti A, Arvin A, Corey L, Corti D, Diamond MS, Garcia-Sastre A, et al. After the pandemic: perspectives on the future trajectory of COVID-19. Nature. 2021;596(7873):495-504.
123. Robert Koch-Institut (RKI). Anzahl und Anteile von VOC und VOI in Deutschland. Stand: 12.05.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/VOC_VOI_Tabelle.xlsx?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 13.05.2022]
124. Robert Koch-Institut (RKI). Tabelle mit den gemeldeten Impfungen nach Bundesländern und Impfquoten nach Altersgruppen. Stand: 13.05.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Daten/Impfquotenmonitoring.xlsx?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 13.05.2022]

125. PFIZER PHARMA GmbH. Paxlovid™ - Patientenzahlenmodellierung in Abschnitt 3.2. 2022.
126. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol.* 2020;7(1):83-101.
127. Park S, Lee Y, Michelow IC, Choe YJ. Global Seasonality of Human Coronaviruses: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(11):ofaa443.
128. Li Y, Wang X, Nair H. Global Seasonality of Human Seasonal Coronaviruses: A Clue for Postpandemic Circulating Season of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2? *J Infect Dis.* 2020;222(7):1090-7.
129. Merow C, Urban MC. Seasonality and uncertainty in global COVID-19 growth rates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(44):27456-64.
130. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 8/21. 2021. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/08_21.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 13.05.2022]
131. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand (Anzahl) nach Altersgruppen zum 31.12.2020. 2022. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1652426675657&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=starten#abreadcrumb>. [Zugriff am: 13.05.2022]
132. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2021. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf. [Zugriff am: 13.05.2022]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodu s	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nirmatrelvir/ Ritonavir [1]	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	300 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir alle 12 Stunden über 5 Tage	1	5 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Patientenindividuell unterschiedlich		
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel – Nirmatrelvir/Ritonavir

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Nirmatrelvir (zwei 150-mg-Tabletten) mit 100 mg Ritonavir (eine 100-mg-Tablette) oral alle 12 Stunden über 5 Tage. Die Behandlung sollte so bald wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn begonnen werden [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Aufgrund des fortlaufenden Erkenntnisgewinns rund um das Infektionsgeschehen und des Entwicklungsstarts verschiedener Arzneimittel zur Behandlung von COVID-19 war zum Zeitpunkt des G-BA-Beratungsgesprächs (09. Dezember 2021) keine eindeutige

Therapieempfehlung möglich. Entsprechend wurde als zVT eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe vom G-BA bestimmt. Darunter wird jene Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Behandlung [...] gewährleistet“ [2]. Auch aktuell kann nach wie vor keine eindeutige Therapieempfehlung im vorliegenden Anwendungsgebiet getroffen werden, da sich bisher noch keine Arzneimittel in der Versorgung von COVID-19-Patienten etabliert haben bzw. der Stellenwert einzelner zugelassener Arzneimittel im deutschen Versorgungskontext unklar ist.

Die PFIZER PHARMA GmbH vertritt die Auffassung des G-BA, dass eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe patientenindividuell unterschiedlich in Abhängigkeit der Charakteristika der Patienten erfolgen sollte. Es können somit keine konkreten Angaben zur Behandlungsmodalität gemacht werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nirmatrelvir/Ritonavir [1]	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	300 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir oral alle 12 Stunden über 5 Tage	5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nirmatrelvir/Ritonavir	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	5	300 mg Nirmatrelvir/ 100 mg Ritonavir 2-mal täglich	3.000 mg Nirmatrelvir/ 1.000 mg Ritonavir
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Patientenindividuell unterschiedlich		
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresverbrauch für das zu bewertende Arzneimittel wurde anhand der Behandlungsmodalität berechnet, die der Fachinformation von Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) zu entnehmen ist.

Für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe fällt der Jahresverbrauch patientenindividuell unterschiedlich aus.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Nirmatrelvir/Ritonavir	Paxlovid™ 20 Filmtabletten Nirmatrelvir à 150 mg, 10 Filmtabletten Ritonavir à 100 mg Taxe-VK: 1.149,16 €	1.084,39 € (1,77 € ^a ; 63,00 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Rabatt nach § 130 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Paxlovid™ (Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir) wurde von der Bundesregierung zentral beschafft und kann seit dem 25. Februar 2022 ärztlich verordnet und über den Großhandel bestellt werden. Das Bundesministerium für Gesundheit hat Paxlovid™ hierfür als Artikel mit offizieller Pharmazentralnummer (PZN)/ Pandemieartikel zum 01. Februar 2022 in der Lauer-Taxe gelistet. Die BUND-PZN für Paxlovid™ lautet 17977087. Der dort gelistete Taxe-VK

von 59,50 € (brutto) setzt sich aus der Vergütung für Apotheken von 30,00 € und 20,00 € für den Großhandel je Packung zusammen.

Da das Produkt noch nicht vom Zulassungsinhaber in Vertrieb gebracht wurde, ist es folglich noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet. Daher macht der pharmazeutische Unternehmer an dieser Stelle folgende Angaben. Nach diesen Herstellerangaben beträgt der Herstellerabgabepreis (APU/ HAP) 900,00 € pro Packung. Dies entspricht einem Taxe-VK (ges.) von 1.149,16 €.

Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden außerdem berücksichtigt:

- Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V: Apothekenabschlag von 1,77 €/Arzneimittel
- Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V: Rabatt des Herstellers entsprechend 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer für erstattungsfähige Arzneimittel ohne Festbetrag.

Somit ergibt sich nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ein Packungspreis in der Höhe von 1.084,39 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede

zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nirmatrelvir/Ritonavir	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Keine	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Patientenindividuell unterschiedlich		
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für Nirmatrelvir/Ritonavir fallen gemäß Fachinformation keine zusätzlichen GKV-Leistungen an [1]. Für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe fallen zusätzliche GKV-Leistungen patientenindividuell ggf. in unterschiedlichem Ausmaß an, sodass keine allgemeinen Angaben hierzu gemacht werden können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	
GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nirmatrelvir/Ritonavir	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Keine	Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Patientenindividuell unterschiedlich	
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nirmatrelvir/ Ritonavir	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	1.084,39 €	Keine	Keine	1.084,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln	Patientenindividuell unterschiedlich			
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an

Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anzahl der GKV-versicherten Erwachsenen, die pro Jahr im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir infrage kommen, ist in Tabelle 3-6 dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht dabei der Anzahl aller Patienten in der Zielpopulation. Dies stellt jedoch einen theoretischen Maximalwert dar, der in der klinischen Praxis, wie im Folgenden erläutert, nicht erreicht werden wird.

Versorgungssituation und Patientenpräferenzen

Nirmatrelvir/Ritonavir ist ein oral verfügbarer Proteaseinhibitor. Die überwiegende Mehrheit der Patienten erhält die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir im ambulanten Sektor.

Zu Patientenpräferenzen kann keine Aussage getroffen werden, da hierzu keine Daten vorliegen.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation liegen die folgenden Kontraindikationen vor:

- Überempfindlichkeit gegen Nirmatrelvir/Ritonavir oder einen der sonstigen, in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten Bestandteile des Arzneimittels
- Gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit stark CYP3A-abhängiger Clearance (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation)
- Gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren sind (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation) [1]

Patienten mit diesen Kontraindikationen sind nicht für eine Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir geeignet bzw. müssen entsprechende Arzneimittel über den Zeitraum der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir absetzen. Es liegen keine Daten zur Häufigkeit der aufgeführten Kontraindikationen in der Zielpopulation von Nirmatrelvir/Ritonavir vor.

Therapieabbrüche

In der Zulassungsstudie von Nirmatrelvir/Ritonavir brachen bis 17 Patienten (1,5 %) im Nirmatrelvir/Ritonavir-Arm die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (Kontrollarm: 16 Patienten [1,4 %]).

Versorgungssituation in der Behandlung von Erwachsenen mit COVID-19, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

Der genaue Marktanteil von Nirmatrelvir/Ritonavir kann nicht beziffert werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die im vorliegenden Dossier relevante Zielpopulation wird für die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir eine niedrigere Patientenzahl als in Tabelle 3-6 erwartet, so dass sich die erwarteten Jahrestherapiekosten für die gesamte GKV-Population gegenüber den theoretisch maximalen Kosten reduzieren würden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurden die Fachinformation von Nirmatrelvir/Ritonavir und die Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch genutzt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Paxlovid™ 150 mg + 100 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-351. 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben basieren auf der aktuellen, deutschen Fachinformation zu Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) [1].

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg Nirmatrelvir (zwei 150-mg-Tabletten) und 100 mg Ritonavir (eine 100-mg-Tablette) zur gleichzeitigen Einnahme alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen.

Behandlungsbeginn

Nirmatrelvir/Ritonavir sollte so schnell wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn angewendet werden. Es wird empfohlen, die 5-tägige Behandlung abzuschließen, auch wenn der Patient nach Beginn der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir aufgrund einer schweren oder kritischen COVID-19-Erkrankung hospitalisiert werden muss.

Wenn der Patient eine Dosis Nirmatrelvir/Ritonavir ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 8 Stunden zurückliegt, sollte die Einnahme so bald wie möglich nachgeholt und anschließend das übliche Einnahmeschema wieder aufgenommen werden. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt mehr als 8 Stunden zurückliegt, sollte die ausgelassene Dosis nicht mehr eingenommen und stattdessen die nächste Dosis zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden, um die ausgelassene Dosis zu ersetzen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) ≥ 60 bis < 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min) sollte die Nirmatrelvir/Ritonavir-Dosis auf 150 mg/100 mg Nirmatrelvir/Ritonavir alle 12 Stunden über 5 Tage reduziert werden, um eine Überexposition zu vermeiden (diese Dosisanpassung wurde

nicht klinisch geprüft). Nirmatrelvir/Ritonavir sollte nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min, einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz [End Stage Renal Disease, ESRD] unter Hämodialyse) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Besondere Aufmerksamkeit für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung

Der Tagesblister enthält zwei getrennte Abschnitte, die jeweils zwei Tabletten mit Nirmatrelvir und eine Tablette mit Ritonavir enthalten, die der täglichen Standarddosis entsprechen. Deshalb sollten Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung darauf hingewiesen werden, dass nur eine Nirmatrelvir-Tablette mit einer Ritonavir-Tablette alle 12 Stunden eingenommen werden sollte.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Nirmatrelvir/Ritonavir erforderlich. Nirmatrelvir/Ritonavir sollte nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Begleittherapie mit einem Ritonavir- oder Cobicistat-haltigen Regime

Es ist keine Dosisanpassung von Nirmatrelvir/Ritonavir erforderlich. Patienten, bei denen eine Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder dem Hepatitis-C-Virus (HCV) diagnostiziert wurde und die ein Ritonavir- oder Cobicistat-haltiges Regime erhalten, sollten ihre Behandlung wie angezeigt fortsetzen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Nirmatrelvir muss gleichzeitig mit Ritonavir eingenommen werden. Wird Nirmatrelvir nicht korrekt zusammen mit Ritonavir eingenommen, kommt es zu Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir, die nicht ausreichen, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen.

Nirmatrelvir/Ritonavir kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt und nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden, da derzeit keine Daten verfügbar sind.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Arzneimittel mit stark CYP3A-abhängiger Clearance, bei denen eine erhöhte Plasmakonzentration mit schwerwiegenden und/ oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergeht.

Arzneimittel, die starke CYP3A-Induktoren sind, bei denen signifikant reduzierte Nirmatrelvir/Ritonavir-Konzentrationen im Plasma mit einem potenziellen Verlust des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenzbildung einhergehen können.

Die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir darf nicht unmittelbar nach dem Absetzen eines der folgenden Arzneimittel begonnen werden, da die Wirkung des kürzlich abgesetzten CYP3A-Induktors verzögert nachlässt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die unten aufgeführten Arzneimittel stellen eine Orientierungshilfe dar. Es handelt sich nicht um eine vollständige Liste aller Arzneimittel, die mit Nirmatrelvir/Ritonavir kontraindiziert sind.

- α_1 -Adrenorezeptor-Antagonist: Alfuzosin
- Analgetika: Pethidin, Piroxicam, Propoxyphen
- Antianginöse Arzneimittel: Ranolazin
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen: Neratinib, Venetoclax
- Antiarrhythmika: Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin
- Antibiotika: Fusidinsäure, Rifampicin
- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Arzneimittel gegen Gicht: Colchicin
- Antihistaminika: Astemizol, Terfenadin
- Antipsychotika/ Neuroleptika: Lurasidon, Pimozid, Clozapin, Quetiapin
- Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin
- GI (Gastrointestinal)-motilitätsmodifizierende Arzneimittel: Cisaprid
- Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- Lipidsenker:
 - HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase)-Inhibitoren: Lovastatin, Simvastatin
 - Inhibitoren des Mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTTP): Lomitapid
- PDE (Phosphodiesterase)-5-Inhibitoren: Avanafil, Sildenafil, Vardenafil

- Sedativa/ Hypnotika: Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetes Midazolam und Triazolam

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die Einleitung einer Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor Nirmatrelvir/Ritonavir bei Patienten, die über CYP3A metabolisierte Arzneimittel erhalten, oder der Beginn einer Anwendung von über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln bei Patienten, die bereits Nirmatrelvir/Ritonavir einnehmen, kann die Plasmakonzentrationen von über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln erhöhen.

Die Einleitung einer Behandlung mit CYP3A inhibierenden oder induzierenden Arzneimitteln kann die Plasmakonzentration von Nirmatrelvir/Ritonavir erhöhen bzw. verringern.

Mögliche Folgen solcher Wechselwirkungen sind:

- klinisch signifikante Nebenwirkungen, die potenziell zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen oder tödlichen Ereignissen durch die höhere Exposition gleichzeitig angewendeter Arzneimittel führen können,
- klinisch signifikante Nebenwirkungen aufgrund einer höheren Nirmatrelvir/Ritonavir-Exposition,
- Verlust der therapeutischen Wirkung von Nirmatrelvir/Ritonavir und mögliche Entwicklung einer viralen Resistenz.

In Tabelle 1 der Fachinformation (Tabelle 3-15 im Dossier) sind Arzneimittel aufgeführt, die für die gleichzeitige Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir kontraindiziert sind sowie potenziell signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Vor und während der Nirmatrelvir/Ritonavir-Behandlung sollten mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel sollte während der Nirmatrelvir/Ritonavir-Behandlung regelmäßig geprüft und Patienten sollten auf mögliche Nebenwirkungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln überwacht werden.

Schwere Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Patienten mit ESRD) liegen keine klinischen Daten vor. Basierend auf pharmakokinetischen Daten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) könnte die Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung zu einer Überexposition mit potenzieller Toxizität führen. Zum jetzigen Zeitpunkt kann keine Empfehlung in Bezug auf eine Dosisanpassung gegeben werden, da eine entsprechende Untersuchung noch aussteht. Daher sollte

Nirmatrelvir/Ritonavir nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 mL/min, einschließlich Patienten mit ESRD unter Hämodialyse) angewendet werden.

Schwere Leberfunktionsstörung

Es liegen keine pharmakokinetischen und klinischen Daten zur Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor. Daher sollte Nirmatrelvir/Ritonavir bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden.

Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Ritonavir behandelt wurden, sind eine Erhöhung hepatischer Transaminasen sowie eine klinisch manifeste Hepatitis und Ikterus aufgetreten. Nirmatrelvir/Ritonavir sollte deshalb bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen, Leberenzymveränderungen oder Hepatitis mit Vorsicht angewendet werden.

Risiko der Entwicklung einer HIV-1-Resistenz

Da Nirmatrelvir gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, besteht bei Personen mit unkontrollierter oder nicht diagnostizierter HIV-1-Infektion möglicherweise das Risiko für eine Resistenzentwicklung gegen HIV-Protease-Inhibitoren.

Sonstige Bestandteile

Nirmatrelvir-Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Nirmatrelvir und Ritonavir enthalten jeweils weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Nirmatrelvir/Ritonavir ist ein CYP3A-Inhibitor und kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen primär über CYP3A metabolisierter Arzneimittel führen. Arzneimittel, die extensiv über CYP3A metabolisiert werden und einen hohen First-Pass-Metabolismus aufweisen, sind bei gleichzeitiger Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir offenbar am häufigsten von stark erhöhten Expositionen betroffen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir mit Arzneimitteln mit stark CYP3A-abhängiger Clearance, bei denen erhöhte Konzentrationen mit schwerwiegenden und/ oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergehen, kontraindiziert (siehe Tabelle 1 der Fachinformation; Tabelle 3-15 im Dossier).

Ritonavir hat eine hohe Affinität zu verschiedenen CYP-Isoformen und kann die Oxidation in der folgenden Reihenfolge inhibieren: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir weist ebenfalls eine hohe Affinität zum P-Glykoprotein (P-gp) auf und kann diesen Transporter hemmen. Ritonavir kann die Glucuronidierung und Oxidation durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19

induzieren und dadurch die Biotransformation einiger Arzneimittel, die über diese Stoffwechselwege metabolisiert werden, erhöhen. Dies kann zu einer verringerten systemischen Verfügbarkeit dieser Arzneimittel führen, was deren therapeutische Wirkung erniedrigen oder verkürzen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten, die zu potenziell signifikanten Wechselwirkungen führen können (siehe Tabelle 1 der Fachinformation; Tabelle 3-15 im Dossier), sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt.

Nirmatrelvir und Ritonavir sind CYP3A-Substrate; daher können CYP3A induzierende Arzneimittel die Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir und Ritonavir verringern und die therapeutische Wirkung von Nirmatrelvir/Ritonavir reduzieren.

Als konservative Maßnahme sollten die Arzneimittelwechselwirkungen mit Ritonavir, das bei einer chronischen HIV-Infektion verwendet wird (600 mg 2-mal täglich bei ursprünglicher Anwendung als antiretrovirales Mittel und 100 mg 2-mal täglich wie derzeit angewendet als pharmakokinetischer Verstärker mit antiretroviralen Mitteln), auch für Nirmatrelvir/Ritonavir gelten. Zukünftige Untersuchungen könnten es ermöglichen, die Empfehlungen in Bezug auf Arzneimittelwechselwirkungen an die 5-tägige Behandlungsdauer von Nirmatrelvir/Ritonavir anzupassen.

Die in Tabelle 1 der Fachinformation (Tabelle 3-15 im Dossier) aufgeführten Arzneimittel stellen eine Orientierungshilfe dar. Es handelt sich nicht um eine vollständige Liste aller Arzneimittel, die kontraindiziert oder bei denen Wechselwirkungen mit Nirmatrelvir/Ritonavir möglich sind.

Tabelle 3-15: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
α1-Adrenorezeptor-Antagonist	↑Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin können zu schwerer Hypotonie führen. Daher ist Alfuzosin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Amphetamin-Derivate	↑Amphetamin	Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen ist zu erwarten, dass sich die Konzentrationen von Amphetamin und seinen Derivaten erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Nirmatrelvir/Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen.

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
Analgetika	<p>↑Buprenorphin (57 %, 77 %), ↑Norbuprenorphin (33 %, 108 %)</p> <p>↑Pethidin, ↑Piroxicam, ↑Propoxyphen</p> <p>↑Fentanyl</p> <p>↓Methadon (36 %, 38 %)</p> <p>↓Morphin</p>	<p>Der Anstieg der Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und seinen aktiven Metaboliten führte bei Opioid-toleranten Patienten nicht zu klinisch signifikanten pharmakodynamischen Veränderungen. Deshalb ist eine Dosisanpassung von Buprenorphin bei gleichzeitiger Anwendung möglicherweise nicht notwendig.</p> <p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Norpethidin, Piroxicam und Propoxyphen können zu einer schweren Atemdepression oder hämatologischen Abweichungen führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p> <p>Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, inhibiert CYP3A4. Es ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentration von Fentanyl steigt. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen (einschließlich Atemdepression) bei gleichzeitiger Anwendung von Fentanyl mit Ritonavir wird empfohlen.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, kann aufgrund der Induktion der Glucuronidierung eine Dosiserhöhung von Methadon notwendig werden. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten auf die Methadon-Therapie muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.</p> <p>Aufgrund der Induktion der Glucuronidierung kann bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, der Morphinspiegel erniedrigt werden.</p>
Antianginöse Arzneimittel	↑Ranolazin	Es ist zu erwarten, dass sich die Serumkonzentration von Ranolazin aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung mit Ranolazin ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Antiarrhythmika	<p>↑Amiodaron, ↑Bepridil, ↑Dronedaron, ↑Encainid, ↑Flecainid, ↑Propafenon, ↑Chinidin</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Encainid, Flecainid, Propafenon und Chinidin erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Digoxin	Diese Wechselwirkung könnte auf eine Veränderung des P-gp-vermittelten Digoxin-Effluxes durch Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, beruhen.
Antiasthmatika	↓Theophyllin (43 %, 32 %)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir kann durch eine CYP1A2-Induktion eine erhöhte Dosis von Theophyllin erforderlich sein.
Arzneimittel gegen Krebserkrankungen	↑Afatinib ↑Abemaciclib ↑Apalutamid ↑Ceritinib	<p>Die Serumkonzentration erhöht sich möglicherweise aufgrund der akuten Inhibition des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP) und des P-gp durch Ritonavir. Das Ausmaß der Erhöhung von AUC und C_{max} ist abhängig vom Zeitpunkt der Anwendung von Ritonavir. Vorsicht ist bei der Anwendung von Afatinib mit Nirmatrelvir/Ritonavir geboten (siehe Fachinformation zu Afatinib). Patienten sind auf Afatinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.</p> <p>Die Serumkonzentration ist möglicherweise aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib und Nirmatrelvir/Ritonavir sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung als unvermeidbar angesehen wird, müssen die Empfehlungen zur Dosisanpassung in der Fachinformation zu Abemaciclib berücksichtigt werden. Patienten sind auf Abemaciclib- assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.</p> <p>Apalutamid ist ein mäßiger bis starker CYP3A4-Induktor. Dies kann zu einer verringerten Nirmatrelvir/Ritonavir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen. Darüber hinaus kann die Serumkonzentration von Apalutamid ansteigen, wenn Apalutamid gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, was zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einschließlich Krampfanfällen führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir und Apalutamid wird nicht empfohlen.</p> <p>Die Serumkonzentration von Ceritinib erhöht sich möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Ceritinib mit Nirmatrelvir/Ritonavir. Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe Fachinformation zu Ceritinib. Patienten sind auf Ceritinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.</p>

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	<p>↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vincristin, ↑Vinblastin</p> <p>↑Encorafenib</p> <p>↑Fostamatinib</p> <p>↑Ibrutinib</p> <p>↑Neratinib</p>	<p>Die Serumkonzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir ansteigen und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen erhöhen.</p> <p>Wenn Encorafenib gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, ist die Serumkonzentration möglicherweise erhöht, wodurch das Toxizitätsrisiko, einschließlich des Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen, wie der Verlängerung des QT-Intervalls, erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib und Ritonavir sollte vermieden werden. Überwiegt der Nutzen das Risiko und Ritonavir muss angewendet werden, müssen die Patienten sorgfältig überwacht werden.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib mit Ritonavir kann die Exposition des Fostamatinib-Metaboliten R406 erhöhen, was zu dosisabhängigen Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, Neutropenie, Hypertonie oder Diarrhö führen kann. Bei Auftreten solcher Nebenwirkungen sind die Empfehlungen zur Dosisreduktion in der Fachinformation zu Fostamatinib zu beachten.</p> <p>Aufgrund der CYP3A4- Inhibition durch Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Ibrutinib und infolgedessen zu einem erhöhten Risiko von Toxizitäten, einschließlich des Risikos eines Tumorlysesyndroms, kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Ibrutinib und Ritonavir ist zu vermeiden. Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und Ritonavir angewendet werden muss, ist die Ibrutinib-Dosis auf 140 mg zu senken und der Patient engmaschig auf Toxizitäten zu überwachen.</p> <p>Die Serumkonzentration ist möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir und Neratinib ist kontraindiziert, da das Risiko für schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen einschließlich Hepatotoxizität erhöht ist (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p>

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Venetoclax	Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration und infolgedessen zu einem erhöhten Risiko für ein Tumorlysesyndrom bei der Therapieeinleitung und während der Dosisescalation kommen. Daher ist Venetoclax kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Dosisescalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-Dosis um mindestens 75 % verringert werden, wenn gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren angewendet werden (siehe Dosierungsanleitung der Fachinformation zu Venetoclax).
Antikoagulanzen	↑Rivaroxaban (153 %, 53 %) ↑Vorapaxar Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9 %, 9 %), ↓↔R-Warfarin (33 %)	<p>Die Inhibition von CYP3A und P-gp führt zu erhöhten Plasmaspiegeln und pharmakodynamischen Effekten von Rivaroxaban, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen können. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Ritonavir bei Patienten, die Rivaroxaban erhalten, nicht empfohlen.</p> <p>Die Serumkonzentration ist möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Vorapaxar mit Nirmatrelvir/Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe Fachinformation zu Vorapaxar).</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir führt die Induktion von CYP1A2 und CYP2C9 zu einer Erniedrigung des R-Warfarin-Spiegels, während nur geringfügige Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin beobachtet wurden. Erniedrigte R-Warfarin-Spiegel können zu einer verminderten Antikoagulation führen. Deshalb wird die Überwachung der Antikoagulationsparameter bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin mit Ritonavir empfohlen.</p>
Antikonvulsiva	Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin	Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin sind starke CYP3A4-Induktoren. Dies kann zu einer verringerten Nirmatrelvir- und Ritonavir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen. Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin mit Nirmatrelvir/Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	↓Divalproex, Lamotrigin, Phenytoin	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, induziert die Oxidation durch CYP2C9 und die Glucuronidierung. Als Folge wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentrationen dieser Antikonvulsiva erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumkonzentration oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir wird empfohlen. Phenytoin kann die Serumkonzentration von Ritonavir erniedrigen.
Antidepressiva	↑Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin ↑Desipramin (145 %, 22 %)	Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentrationen von Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die AUC und die C _{max} des 2-Hydroxy-Metaboliten wurden um 15 % bzw. 67 % erniedrigt. Eine Dosisreduktion von Desipramin wird bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir empfohlen.
Arzneimittel gegen Gicht	↑Colchicin	Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir wird ein Anstieg der Colchicin-Konzentration erwartet. Lebensbedrohliche und tödliche Wechselwirkungen wurden von Patienten berichtet, die mit Colchicin und Ritonavir (CYP3A4- und P-gp-Inhibition) behandelt wurden. Die gleichzeitige Anwendung von Colchicin mit Nirmatrelvir/Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Antihistaminika	↑Astemizol ↑Terfenadin ↑Fexofenadin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin. Dadurch erhöht sich das Risiko schwerer Herzrhythmusstörungen durch diese Wirkstoffe. Die gleichzeitige Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, kann den P-gp-vermittelten Efflux verändern und die Fexofenadin-Konzentration steigern.

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Loratadin	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Loratadin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Loratadin mit Ritonavir wird empfohlen.
Antiinfektiva	↑Rifabutin (4-fach, 2,5-fach), ↑25-O-desacetyl Rifabutin-Metabolit (38-fach, 16-fach) ↓Voriconazol (39 %, 24 %) ↑Ketoconazol (3,4-fach, 55 %) ↑Itraconazol, ↑Erythromycin ↓Atovaquon	<p>Aufgrund des starken Anstiegs der AUC von Rifabutin kann die Reduktion der Rifabutin-Dosierung auf 150 mg 3-mal pro Woche bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, indiziert sein.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, sollte vermieden werden, es sei denn, die Nutzen-Risiko-Abwägung rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.</p> <p>Ritonavir hemmt den CYP3A-vermittelten Metabolismus von Ketoconazol. Aufgrund eines erhöhten Auftretens von gastrointestinalen und hepatischen Nebenwirkungen muss eine Dosisreduktion von Ketoconazol bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in Betracht gezogen werden.</p> <p>Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, hemmt CYP3A4, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Itraconazol und Erythromycin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin oder Itraconazol mit Ritonavir wird empfohlen.</p> <p>Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, induziert die Glucuronidierung. Als Folge wird eine Erniedrigung der Plasmakonzentration von Atovaquon erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der Serumkonzentration oder der therapeutischen Wirksamkeit bei gleichzeitiger Anwendung von Atovaquon mit Ritonavir wird empfohlen.</p>

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	<p>↑Bedaquilin</p> <p>Delamanid</p> <p>↑Clarithromycin (77 %, 31 %), ↓14-OH-Clarithromycin-Metabolit (100 %, 99 %)</p> <p>Sulfamethoxazol/ Trimethoprim</p> <p>↑Fusidinsäure</p>	<p>Wechselwirkungsstudien, in denen nur Ritonavir angewendet wurde, sind nicht verfügbar. Aufgrund des Risikos von Nebenwirkungen, die mit Bedaquilin in Zusammenhang stehen, sollte die gleichzeitige Anwendung vermieden werden. Falls der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin mit Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Überwachung des Elektrokardiogramms und der Transaminasen wird empfohlen (siehe Fachinformation zu Bedaquilin).</p> <p>Wechselwirkungsstudien, in denen nur Ritonavir angewendet wurde, sind nicht verfügbar. In einer Wechselwirkungsstudie bei gesunden Probanden mit 100 mg Delamanid 2-mal täglich und 400/100 mg Lopinavir/Ritonavir 2-mal täglich für 14 Tage erhöhte sich die Exposition gegenüber dem Delamanid-Metaboliten DM-6705 um 30 %. Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung assoziiert mit DM-6705 und falls die gleichzeitige Einnahme von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG (Elektrokardiogramm)-Überwachung während der gesamten Delamanid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Fachinformation zu Delamanid).</p> <p>Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion erforderlich. Clarithromycin-Dosierungen, die mehr als 1 g pro Tag betragen, dürfen nicht zusammen mit Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, verabreicht werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte folgende Dosisanpassung berücksichtigt werden: Reduktion der Clarithromycin-Dosis um 50 % bei einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 60 ml/min, Reduktion der Clarithromycin-Dosis um 75 % bei einer Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min.</p> <p>Eine Dosierungsänderung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim während der gleichzeitigen Ritonavir-Behandlung ist nicht notwendig.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir führt wahrscheinlich zu erhöhten Plasmakonzentrationen sowohl von Fusidinsäure als auch von Ritonavir und ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p>

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	Rifampicin	Rifampicin ist ein starker CYP3A4-Induktor. Dies kann zu einer verringerten Nirmatrelvir/Ritonavir-Exposition und einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin mit Nirmatrelvir/Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
HIV-Arzneimittel	<p>↑Efavirenz (21 %)</p> <p>↑Maraviroc (161 %, 28 %)</p> <p>↓Raltegravir (16 %, 1 %)</p> <p>↓Zidovudin (25 %, ND)</p>	<p>Eine höhere Nebenwirkungsrate (z. B. Schwindelgefühl, Übelkeit, Parästhesien) und abnormale Laborwerte (erhöhte Leberenzyme) konnten bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz mit Ritonavir beobachtet werden.</p> <p>Ritonavir erhöht die Serumkonzentration von Maraviroc infolge der CYP3A-Inhibition. Maraviroc kann zusammen mit Ritonavir angewendet werden, um die Maraviroc-Exposition zu erhöhen. Für weitere Angaben siehe Fachinformation zu Maraviroc.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Raltegravir resultiert in einer geringfügigen Abnahme der Raltegravir-Plasmakonzentrationen.</p> <p>Ritonavir induziert möglicherweise die Glucuronidierung von Zidovudin. Dies äußert sich in einer leichten Erniedrigung der Zidovudin-Plasmakonzentrationen. Eine Dosisanpassung sollte nicht notwendig sein.</p>
Antivirale Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen	↑Glecaprevir/ Pibrentasvir	Die Serumkonzentration ist möglicherweise aufgrund der P-gp-, BCRP- und OATP1B (Organic Anion Transporting Polypeptide 1B)-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Glecaprevir/ Pibrentasvir und Nirmatrelvir/Ritonavir wird wegen des erhöhten Risikos eines Anstiegs der Alanin-Aminotransferase (ALT) durch eine erhöhte Glecaprevir-Exposition nicht empfohlen.
Antipsychotika	<p>↑Clozapin, ↑Pimozid</p> <p>↑Haloperidol, ↑Risperidon, ↑Thioridazin</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Clozapin oder Pimozid erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p> <p>Ritonavir hemmt wahrscheinlich CYP2D6, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Konzentration von Haloperidol, Risperidon und Thioridazin erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel, wird empfohlen.</p>

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	<p>↑Lurasidon</p> <p>↑Quetiapin</p>	<p>Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentration von Lurasidon aufgrund der CYP3A- Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung mit Lurasidon ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p> <p>Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentration von Quetiapin aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p>
β ₂ -Agonist (lang wirksam)	↑Salmeterol	Ritonavir inhibiert CYP3A4, und infolgedessen wird eine deutliche Erhöhung der Plasmakonzentration von Salmeterol erwartet. Deshalb wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.
Calciumkanalblocker	<p>↑Amlodipin,</p> <p>↑Diltiazem,</p> <p>↑Nifedipin</p>	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A4, und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Calciumkanalblockern erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir wird empfohlen.
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	<p>↑Bosentan</p> <p>↑Riociguat</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Ritonavir kann möglicherweise die maximale Steady-State-Konzentration (C_{max}) und AUC von Bosentan erhöhen.</p> <p>Die Serumkonzentration erhöht sich möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat zusammen mit Nirmatrelvir/Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe Fachinformation zu Riociguat).</p>
Ergotaminderivate	<p>↑Dihydroergotamin,</p> <p>↑Ergometrin,</p> <p>↑Ergotamin,</p> <p>↑Methylergometrin</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Ergotaminderivaten erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel	↑Cisaprid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Cisaprid. Dadurch erhöht sich das Risiko schwerwiegender Herzrhythmusstörungen durch diesen Wirkstoff, weshalb die gleichzeitige Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
Pflanzliche Zubereitungen	Johanniskraut	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten. Die gleichzeitige Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ist aufgrund des Risikos verringerter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Wirkungen von Nirmatrelvir und Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	↑Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin	Bei HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Lovastatin und Simvastatin, deren Metabolisierung in hohem Ausmaß von CYP3A abhängt, wird bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, eine deutlich erhöhte Plasmakonzentration erwartet. Da eine erhöhte Konzentration von Lovastatin und Simvastatin Patienten für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, prädisponieren kann, ist die Kombination dieser Arzneimittel mit Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Die Metabolisierung von Atorvastatin ist in geringerem Ausmaß von CYP3A abhängig. Es wurde über eine Erhöhung der Rosuvastatin-Exposition bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir berichtet, obwohl die Elimination von Rosuvastatin unabhängig von CYP3A ist. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht geklärt, könnte jedoch auf eine Inhibition von Transportern zurückzuführen sein. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, sollte die kleinstmögliche Dosis von Atorvastatin oder Rosuvastatin gegeben werden. Die Metabolisierung von Pravastatin und Fluvastatin hängt nicht von CYP3A ab und Wechselwirkungen mit Ritonavir werden nicht erwartet. Ist eine Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren angezeigt, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.
Hormonelle Kontrazeptiva	↓Ethinylestradiol (40 %, 32 %)	Aufgrund der Erniedrigung der Ethinylestradiol-Konzentration müssen bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, Barriere- oder andere nicht-hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden. Ritonavir kann das Blutungsverhalten ändern und reduziert die Wirksamkeit östrogenhaltiger Kontrazeptiva.

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
Immunsuppressiva	↑Ciclosporin, ↑Tacrolimus, ↑Everolimus	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, hemmt CYP3A4, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Ciclosporin, Tacrolimus oder Everolimus erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Ritonavir wird empfohlen.
Lipidsenker	↑Lomitapid	CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Exposition von Lomitapid, wobei starke Inhibitoren die Exposition um das etwa 27-fache erhöhen. Aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Lomitapid erwartet. Die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Fachinformation zu Lomitapid) (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Phosphodiesterase (PDE-5)-Inhibitoren	↑Avanafil (13-fach, 2,4-fach) ↑Sildenafil (11-fach, 4-fach) ↑Tadalafil (124 %, ↔) ↑Vardenafil (49-fach, 13-fach)	Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil und Nirmatrelvir/Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, muss mit Vorsicht erfolgen. In keinem Fall darf die Sildenafil-Dosis 25 mg in 48 Stunden überschreiten. Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und Nirmatrelvir/Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, sollte mit Vorsicht und mit einer verringerten Dosis von nicht mehr als 10 mg alle 72 Stunden unter verstärkter Überwachung hinsichtlich Nebenwirkungen erfolgen. Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil und Nirmatrelvir/Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Sedativa/ Hypnotika	↑Clorazepat, ↑Diazepam, ↑Estazolam, ↑Flurazepam,	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	<p>↑Oral und parenteral angewendetes Midazolam</p> <p>↑Triazolam (> 20-fach, 87 %)</p> <p>↓Pethidin (62 %, 59 %), ↑Norpethidin- Metabolit (47 %, 87 %)</p> <p>↑Alprazolam (2,5-fach, ↔)</p>	<p>Midazolam wird weitgehend von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir kann einen erheblichen Konzentrationsanstieg von Midazolam verursachen. Es wird eine signifikant höhere Midazolam-Plasmakonzentration bei oral angewendetem Midazolam erwartet. Deshalb sollte Nirmatrelvir/Ritonavir nicht zusammen mit oralem Midazolam angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation), während bei der gleichzeitigen Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir und parenteral angewendetem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmakonzentrationen hin. Falls Nirmatrelvir/Ritonavir gleichzeitig mit parenteralem Midazolam angewendet wird, sollte dies auf der Intensivstation (ITS) oder in einer ähnlichen Einrichtung vorgenommen werden, um eine enge klinische Überwachung und, im Falle einer Atemdepression und/ oder einer verlängerten Sedierung, geeignete medizinische Maßnahmen zu gewährleisten. Für Midazolam muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden, insbesondere dann, wenn mehr als eine Dosis Midazolam angewendet wird.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Triazolam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p> <p>Die Anwendung von Pethidin und Ritonavir ist wegen des Konzentrationsanstiegs des Metaboliten Norpethidin, der sowohl eine analgetische als auch ZNS (Zentrales Nervensystem)-stimulierende Wirkung hat, kontraindiziert. Erhöhte Norpethidin-Konzentrationen erhöhen möglicherweise das Risiko für ZNS-Effekte (z. B. Krampfanfälle) (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p> <p>Der Metabolismus von Alprazolam wird nach Anwendung von Ritonavir inhibiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam mit Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.</p>

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
	↑Buspiron	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und als Folge davon wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird empfohlen.
Schlafmittel	↑Zolpidem (28 %, 22 %)	Zolpidem und Ritonavir können unter engmaschiger Überwachung auf übermäßige sedative Effekte gleichzeitig angewendet werden.
Mittel zur Raucherentwöhnung	↓Bupropion (22 %, 21 %)	Bupropion wird hauptsächlich über CYP2B6 metabolisiert. Es wird erwartet, dass es bei gleichzeitiger Anwendung von Bupropion mit wiederholten Ritonavir-Dosen zu erniedrigten Bupropion-Plasmakonzentrationen kommt. Es wird davon ausgegangen, dass diese Effekte die Induktion der Bupropion-Metabolisierung widerspiegeln. Die empfohlene Bupropion-Dosis sollte jedoch nicht überschritten werden, da sich gezeigt hat, dass Ritonavir CYP2B6 in vitro inhibiert. Im Gegensatz zur Langzeit-Anwendung von Ritonavir gab es bei einer kurzzeitigen Anwendung von niedrigen Ritonavir-Dosen (2-mal täglich 200 mg für 2 Tage) keine signifikante Wechselwirkung mit Bupropion. Das lässt darauf schließen, dass der Abfall der Bupropion-Konzentration erst einige Tage nach Beginn der gleichzeitigen Anwendung mit Ritonavir einsetzt.

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C _{max} -Veränderung)	Klinische Hinweise
Steroide	<p>Inhaliertes, injizierbares oder intranasales Fluticasonpropionat, Budesonid, Triamcinolon</p> <p>↑Dexamethason</p> <p>↑Prednisolon (28 %, 9 %)</p>	<p>Es wurden Fälle von systemischen Effekten der Kortikosteroide, einschließlich Cushing-Syndrom und Suppression der Nebennierenfunktion (die Cortisol-Plasmakonzentrationen sanken um 86 %), bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Ritonavir und inhalatives oder intranasales Fluticasonpropionat erhalten haben. Ähnliche Wirkungen können auch bei anderen Kortikosteroiden, die über CYP3A verstoffwechselt werden (z. B. Budesonid und Triamcinolon), auftreten. Infolgedessen wird die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir, dosiert als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik, mit diesen Glukokortikoiden nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer Effekte der Kortikosteroide überwiegt. Eine Reduktion der Glukokorticoide-Dosis unter engmaschiger Überwachung der lokalen und systemischen Wirkungen oder ein Wechsel auf ein Glukokorticoide, das kein Substrat von CYP3A4 ist (z. B. Beclometason), sollten in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus kann beim Absetzen der Glukokorticoide die schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.</p> <p>Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, hemmt CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Dexamethason erwartet. Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Dexamethason mit Ritonavir wird empfohlen.</p> <p>Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Prednisolon mit Ritonavir wird empfohlen. Die AUC des Metaboliten Prednisolon stieg um 37 % bzw. 28 % nach 4 bzw. 14 Tagen Ritonavir-Behandlung an.</p>
Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie	Levothyroxin	<p>Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle einer möglichen Wechselwirkung zwischen Ritonavir-haltigen Produkten und Levothyroxin berichtet. Bei Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, sollte mindestens ein Monat nach Beginn und/ oder Ende der Therapie mit Ritonavir eine Überwachung der TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon)-Werte erfolgen.</p>
ATL: Alanin-Aminosäuretransferase; AUC: Fläche unter der Kurve (Area Under The Curve)		

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Nirmatrelvir

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer oraler 200-mg-Dosen von Itraconazol erhöhte die AUC_{tau} und C_{max} von Nirmatrelvir. Die Verhältnisse der adjustierten geometrischen Mittelwerte (90 %-KI (Konfidenzintervall)) für die AUC_{tau} und C_{max} von Nirmatrelvir betragen 138,82 % (129,25 %; 149,11 %) bzw. 118,57 % (112,50 %; 124,97 %) nach gleichzeitiger Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir mit mehreren Itraconazol-Dosen, verglichen mit der alleinigen Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir.

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer oraler 300-mg-Dosen von Carbamazepin verringerte die AUC_{inf} und C_{max} von Nirmatrelvir. Die Verhältnisse der adjustierten geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) für die AUC_{inf} und C_{max} von Nirmatrelvir betragen 44,50 % (90 %-KI: 33,77 %; 58,65 %) bzw. 56,82 % (90 %-KI: 47,04 %; 68,62 %) nach gleichzeitiger Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir 300 mg/100 mg mit mehreren oralen Carbamazepin-Dosen, verglichen mit der alleinigen Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)***Frauen im gebärfähigen Alter***

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir bei Schwangeren vor, die Aufschluss über das Risiko arzneimittelassoziierter unerwünschter Wirkungen auf die Entwicklung des Fötus/ Embryos geben. Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Abschluss der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir vermeiden.

Die Anwendung von Ritonavir kann die Wirksamkeit kombinierter hormoneller Kontrazeptiva verringern. Patientinnen, die kombinierte hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollte geraten werden, während der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir und bis zum ersten Menstruationszyklus nach Beendigung der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir eine andere wirksame Methode zur Empfängnisverhütung oder eine zusätzliche Barriere-Methode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir bei Schwangeren vor.

In Studien zur embryofötalen Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen hatte Nirmatrelvir bei keiner der getesteten Dosen eine Auswirkung auf die Morphologie des Fötus oder die embryofötale Lebensfähigkeit, obwohl bei Kaninchen ein geringeres fötales Körpergewicht beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Daten von einer großen Anzahl Frauen, die während der Schwangerschaft Ritonavir erhielten, weisen auf keine Erhöhung der Fehlbildungsraten im Vergleich zur beobachteten Rate aus populationsbasierten Fehlbildungsregistern hin.

Tierexperimentelle Daten zu Ritonavir zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Die Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, wird nicht empfohlen, es sein denn, der klinische Zustand erfordert eine Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir in der Stillzeit vor.

Es ist nicht bekannt, ob Nirmatrelvir beim Menschen oder bei Tieren in die Muttermilch übergeht. Auch über die Auswirkungen von Nirmatrelvir auf das gestillte Neugeborene/den Säugling oder die Milchproduktion ist nichts bekannt. Es gibt nur begrenzte veröffentlichte Daten, die zeigen, dass Ritonavir in der Muttermilch vorhanden ist. Es gibt keine Informationen über die Auswirkungen von Ritonavir auf das gestillte Neugeborene/den Säugling oder auf die Milchproduktion. Ein Risiko für das Neugeborene/ den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten aus Studien am Menschen zur Auswirkung von Nirmatrelvir/Ritonavir oder Ritonavir alleine auf die Fertilität vor. Sowohl Nirmatrelvir als auch Ritonavir, jeweils separat getestet, hatten keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Es wird erwartet, dass Nirmatrelvir/Ritonavir keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Die Behandlung einer Überdosierung von Nirmatrelvir/Ritonavir sollte allgemeine unterstützende Maßnahmen umfassen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und der Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Nirmatrelvir/Ritonavir.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation von Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) entnommen [2]:

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden Annex IID (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) sowie Annex IV (Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“) der EPAR-Produktinformation von Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) entnommen:

Risk-Management-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH, Marketing Authorisation Holder) führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-

Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) [2].

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“

Der CHMP (Ausschuss für Humanarzneimittel; Committee for Medicinal Products for Human Use) ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im RMP entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-16 aufgeführt [3].

Tabelle 3-16: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung des Risk-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken	
Keine	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	
Keine	Keine
Fehlende Informationen	
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Beschrieben im Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2 der Fachinformation.

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<ul style="list-style-type: none"> • Neben der Fach- und Gebrauchsinformation umfassen die Maßnahmen die Packungsgröße und den rechtlichen Status des Medikaments. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p><u>Weitere Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Durchführung der Studie C4671010 und einer PASS bei mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung. • Beschrieben in II.C des RMP (Überblick zu dem Entwicklungsplan nach der Zulassung).
Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben im Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2 der Fachinformation. • Neben der Fach- und Gebrauchsinformation umfassen die Maßnahmen die Packungsgröße und den rechtlichen Status des Medikaments. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p><u>Weitere Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Durchführung einer PASS bei mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung. • Beschrieben in II.C des RMP (Überblick zu dem Entwicklungsplan nach der Zulassung).
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschrieben im Abschnitt 4.6 der Fachinformation. • Neben der Fach- und Gebrauchsinformation umfassen die Maßnahmen die Packungsgröße und den rechtlichen Status des Medikaments. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine. <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Durchführung einer PASS bei schwangeren und stillenden Frauen. • Die Durchführung einer Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit bei stillenden Frauen. • Beschrieben in II.C des RMP (Überblick zu dem Entwicklungsplan nach der Zulassung).
PASS: Post-Authorisation Safety Study; RMP: Risk-Management-Plan	

Post-Authorisierungs-Plan

Auflagestudien für die Marktzulassung

Für Nirmatrelvir/Ritonavir liegen keine Auflagestudien für die Marktzulassung vor.

Weitere Studien im Rahmen des Post-Authorisierungs-Plans*Studie C4671010*

Das Ziel der Studie ist die Charakterisierung der Auswirkung von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Nirmatrelvir/Ritonavir im Blutplasma. Die Ergebnisse dieser Studie sollen der Erarbeitung von Dosisempfehlungen dienen, um die Dosierung bzw. das Dosierungsintervall bei Vorliegen von Leberfunktionsstörungen angemessen anzupassen. Des Weiteren sollen die Sicherheit und Verträglichkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir zwischen Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung und gesunden Patienten verglichen werden.

Post-Authorisation Safety Study in der Schwangerschaft und Stillzeit

Das Ziel der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Nirmatrelvir/Ritonavir in der Schwangerschaft und, falls möglich, der Stillzeit. Des Weiteren sollen der Ausgang der Schwangerschaft und, falls möglich, die Wirkung von Nirmatrelvir/Ritonavir auf stillende Mütter und Säuglinge untersucht werden.

Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit in erwachsenen, stillenden Frauen

Das Ziel der Studie ist die Untersuchung der Verfügbarkeit und Konzentration von Nirmatrelvir in der Muttermilch von gesunden Frauen.

Post-Authorisation Safety Study bei moderater und schwerwiegender Nierenfunktionsstörung

Das Ziel der Studie ist die Untersuchung der Sicherheit von Nirmatrelvir/Ritonavir in Patienten mit moderater und schwerwiegender Nierenfunktionsstörung.

Post-Authorisation Safety Study bei moderater und schwerwiegender Leberfunktionsstörung

Das Ziel der Studie ist die Untersuchung der Sicherheit von Nirmatrelvir/Ritonavir in Patienten mit moderater und schwerwiegender Leberfunktionsstörung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation, der EPAR-Produktinformation und dem RMP für Nirmatrelvir/Ritonavir entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Paxlovid™ 150 mg + 100 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2022.
2. Pfizer Europe MA EEIG. EPAR-Produktinformation Paxlovid®. Stand: Januar 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 31.03.2022]
3. Pfizer Inc. EU Risk Management Plan For Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir). RMP Version number: 1.2. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/paxlovid-epar-risk-management-plan_en.pdf. [Zugriff am: 31.03.2022]

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-17 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand Januar 2022 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Paxlovid™ 150 mg + 100 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2022.