

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®)

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

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.12.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Linderung aller Anzeichen und Symptome bis Tag 28	12
Tabelle 1-8: Ergebnisse zur Verträglichkeit.....	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-14: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSC	Best Supportive Care
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (<i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CYP	Cytochrom P450
EEIG	Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung (<i>European Economic Interest Grouping</i>)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ID	Identität
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
m	Meter
mg	Milligramm

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PZN	Pharmazentralnummer
SARS-CoV-2	Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2 (<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
TEAE	Während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (<i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Friedrichstraße 110 10117 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nirmatrelvir/Ritonavir
Handelsname:	Paxlovid®
ATC-Code:	J05AE30
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	Nirmatrelvir: 50639 Ritonavir: 27083
Pharmazentralnummer (PZN)	18380061
ICD-10-GM-Code	U07.1, U07.2
Alpha-ID	I130796, I130800, I130809, I130810, I130820, I130824, I130987
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>); ID: Identität; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Paxlovid wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln (siehe Abschnitt 5.1 ^b).	26. November 2025	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation:</p> <p>„Paxlovid wurde in einer offenen, einarmigen Phase-2/3-Studie (EPIC-PEDS, C4671026) zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit bei nicht hospitalisierten symptomatischen pädiatrischen Teilnehmern mit bestätigter COVID-19-Erkrankung, bei denen ein Risiko für eine Progression zu einer schweren Erkrankung bestand, untersucht. Es liegen Daten zu 75 Teilnehmern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg vor, die über einen Zeitraum von 5 Tagen alle 12 Stunden Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir 150 mg/100 mg oder 300 mg/100 mg) peroral erhielten. Die bei Studienbeginn am häufigsten berichteten Risikofaktoren für eine Progression zu einer schweren Erkrankung waren Adipositas (49 %) und chronische Lungenerkrankung (40 %). Die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten basiert auf einem Abgleich der Exposition mit erwachsenen COVID-19-Patienten.“</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; kg: Kilogramm; mg: Milligramm</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Paxlovid wird angewendet 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 (siehe Abschnitt 5.1 ^a).	28. Januar 2022
<p>a: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation:</p> <p>„Angaben zur Wirksamkeit von Paxlovid basieren auf der Zwischenanalyse sowie der unterstützenden endgültigen Analyse der Studie EPIC-HR, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2/3-Studie an nicht-hospitalisierten, symptomatischen, erwachsenen Teilnehmern mit laborbestätigter Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion. Geeignete Teilnehmer waren 18 Jahre und älter und wiesen mindestens einen der folgenden Risikofaktoren für einen schweren Verlauf auf: Diabetes, Übergewicht (BMI > 25 kg/m²), chronische Lungenerkrankung (einschließlich Asthma), chronische Nierenerkrankung, aktuelles Rauchen, immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie, Herzerkrankung, Hypertonie, Sichelzellanämie, neurologische Entwicklungsstörungen, aktive Krebserkrankung, medizinisch bedingte technologische Abhängigkeit oder Alter ab 60 Jahre, unabhängig von den Begleiterkrankungen. Teilnehmer mit einem COVID-19-Symptombeginn von ≤ 5 Tagen wurden in die Studie aufgenommen. Personen mit einer bekannten früheren COVID-19-Infektion oder -Impfung wurden von der Studie ausgeschlossen.“</p> <p>BMI: <i>Body Mass Index</i>; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; kg: Kilogramm; m: Meter; SARS-CoV-2: Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Teilpopulation a)</u> Kinder und Jugendliche ab 6 bis ≤ 17 Jahre mit einem Körpergewicht von 20 bis 40 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	BSC
	<u>Teilpopulation b)</u> Kinder und Jugendliche ab 6 bis ≤ 17 Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	Remdesivir

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
 BSC: Best Supportive Care; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; kg: Kilogramm

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 07. Mai 2025 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt (Vorgangsnummer 2025-B-053). In diesem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beratungsgespräch legte der G-BA zwei Teilpopulationen für Anwendungsgebiet A mit folgenden zVT fest:

- a) Kinder und Jugendliche ab 6 bis ≤ 17 Jahre mit einem **Körpergewicht von 20 bis 40 kg**, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

zVT: BSC

- b) Kinder und Jugendliche ab 6 bis ≤ 17 Jahre mit einem **Körpergewicht von mindestens 40 kg**, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln

zVT: Remdesivir

Pfizer sieht Remdesivir als zVT für die Gesamtpopulation, da zwischenzeitlich die Indikationserweiterung von Remdesivir für pädiatrische Patient:innen im Alter von ≥ 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, erfolgt ist. **Daher wird Remdesivir als zVT in der Gesamtpopulation im gesamten Dossier ergänzend dargestellt.**

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Für das Anwendungsgebiet pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, konnten keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden.

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein Risiko für eine Progression zu einem schweren COVID-19 Verlauf besteht, wird in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der multinationalen, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase 2/3-Studie EPIC-PEDS untersucht, die die Grundlage für die Zulassung von Nirmatrelvir/Ritonavir in der vorliegenden Indikationserweiterung bildet.

Die Ergebnisse werden für die gemäß Fachinformation behandelten Kohorten 1 und 2 dargestellt (Datenschnitt 07. Juni 2024). Die nachfolgend dargestellten Endpunkte basieren auf dem Safety-Analyseset. Es sind keine COVID-19 bedingten Hospitalisierungen oder Todesfälle jeglicher Ursache bis Tag 28 aufgetreten. Zudem werden fast alle COVID-19-Symptome¹ unter einer Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir gelindert (siehe Tabelle 1-7). Es liegt zudem ein gut handhabbares Nebenwirkungsprofil vor (siehe Tabelle 1-8).

Tabelle 1-7: Linderung aller Anzeichen und Symptome bis Tag 28

Studie EPIC-PEDS			
	Kohorten		
	Kohorte 1a 300 mg (N=39)	Kohorte 1b 300 mg (N=13)	Kohorte 2 150 mg (N=14)
	n (%)	n (%)	n (%)
Anzahl (Anteil) an Patient:innen mit Linderung aller Anzeichen und Symptome bis Tag 28	37 (94,87)	13 (100,0)	13 (92,86)
	Median (Tage) [95%-KI]	Median (Tage) [95%-KI]	Median (Tage) [95%-KI]
Zeit bis zur Linderung aller Anzeichen und Symptome (Tage)	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]
Der Median wurde mit der Kaplan Meier Methode ermittelt.			
Die Erhebung der Anzeichen/Symptome fand ausschließlich zu folgenden Zeitpunkten statt: Baseline, Tag 4, Tag 5, Tag 6, Tag 10, Tag 14 und Tag 28			
Dargestellt werden Kinder und Jugendliche der Kohorten 1 und 2, die gemäß Fachinformation behandelt wurden.			
Kohorte 1a: ≥ 40 kg und Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre, Kohorte 1b: ≥ 40 kg und Alter ≥ 6 bis < 12 Jahre, Kohorte 2: ≥ 20 kg bis < 40 kg und Alter ≥ 6 bis < 18 Jahre			
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit Linderung aller Symptome; N: Anzahl der Patient:innen im Analyseset			

¹ Folgende Anzeichen/Symptome wurden betrachtet: Husten, Kurzatmigkeit oder Schwierigkeiten beim Atmen, fieberhaftes Gefühl, Schüttelfrost, Myalgie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, verstopfte oder laufende Nase. Als Linderung aller COVID-19-Anzeichen/Symptome wird der erste Tag verstanden, an dem alle Symptome, die bei Studienbeginn als moderat oder schwer eingestuft wurden, als leicht oder nicht vorhanden eingestuft werden und alle Symptome, die bei Studienbeginn als leicht oder nicht vorhanden eingestuft wurden, als nicht vorhanden eingestuft werden. Liegt keine Beurteilung des Schweregrads zu Beginn vor, so muss das Symptom nicht vorhanden sein, um als Linderung erfasst zu werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse zur Verträglichkeit

Studie EPIC-PEDS					
	Kohorten				
	Kohorte 1a 300 mg (N=39)	Kohorte 1b 300 mg (N=13)	Kohorte 1 Gesamt (N=52)	Kohorte 2 150 mg (N=14)	Gesamt (N=66)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
UE	12 (30,8)	0 (0,0)	12 (23,1)	6 (42,9)	18 (27,3)
Schwerwiegende UE	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht-schwerwiegende UE	12 (30,8)	0 (0,0)	12 (23,1)	6 (42,9)	18 (27,3)
Höchstgradiges UE vom Grad 3 oder 4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Höchstgradiges UE vom Grad 5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch aufgrund von UE ^a	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dauerhafter Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE, aber Fortführung der Studie ^b	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (1,5)
Unterbrechungen der Studienmedikation aufgrund von UE	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Während der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (*treatment-emergent adverse events*, TEAE) jeglicher Ursache, die an oder vor der Studienvsiste an Tag 34 aufgetreten sind.

Schwerwiegende UE basierten auf der Beurteilung des Prüfarztes.

a: Patient:innen mit einem UE-Eintrag, der darauf hinweist, dass das UE den Ausstieg der:des Patient:in aus der Studie veranlasst hat.

b: Patient:innen mit einem UE-Eintrag, der darauf hinweist, dass die Studienmedikation abgebrochen wurde, aber das UE nicht zum Studienabbruch führte.

Dargestellt werden Kinder und Jugendliche der Kohorten 1 und 2, die gemäß Fachinformation behandelt wurden.

Kohorte 1a: ≥ 40 kg und Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre, Kohorte 1b: ≥ 40 kg und Alter ≥ 6 bis < 12 Jahre, Kohorte 2: ≥ 20 kg bis < 40 kg und Alter ≥ 6 bis < 18 Jahre

Die Einteilung nach Schweregrad erfolgte basierend auf der Division of AIDS (DAIDS) Skala Version 2.1.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; TEAE: Während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (*treatment-emergent adverse event*); UE: Unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Gesamtpopulation:</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	nein
	<u>Teilpopulation a)</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 20 bis 40 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	nein
	<u>Teilpopulation b)</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; kg: Kilogramm		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse der gemäß Fachinformation behandelten Kohorten 1 und 2 der Zulassungsstudie EPIC-PEDS unterstreichen die Bedeutung von Nirmatrelvir/Ritonavir im vorliegenden Anwendungsgebiet. Fast alle COVID-19-Symptome werden unter einer Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir gelindert. Es liegt ein gut handhabbares Nebenwirkungsprofil vor, das durch die Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir bei erwachsenen Patient:innen bereits gut bekannt ist. Der Wirkstoff ist bereits seit 2022 zugelassen und wird seitdem bei Erwachsenen eingesetzt, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19 Verlauf zu entwickeln. Dementsprechend erfolgt die Anwendung auf Grundlage umfangreicher praktischer Erfahrungen im Therapiealltag sowie basierend auf den evidenzbasierten Empfehlungen der S3-Leitlinie.

Durch die orale Verabreichung stellt Nirmatrelvir/Ritonavir die erste zugelassene Therapie im Anwendungsgebiet dar, die keine parenterale Verabreichung erfordert. Die 3-*Chymotrypsin-like Cystein Protease* ist innerhalb der Familie der Coronaviren hochkonserviert. Strukturelle Veränderungen können die Funktion der Protease und damit die Replikationsfähigkeit des Virus erheblich beeinträchtigen. Bisher wurde im klinischen Alltag noch keine Resistenz von SARS-CoV-2 gegenüber Nirmatrelvir beschrieben.

Zusammenfassend stellt Nirmatrelvir/Ritonavir daher eine wichtige Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, mit der ein relevanter therapeutischer Bedarf für pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, gedeckt werden kann.

Für das Anwendungsgebiet pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, konnte für Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber der zVT keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet für Nirmatrelvir/Ritonavir kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

COVID-19 ist die klinische Manifestation der Infektion mit SARS-CoV-2. Das Beschwerdebild reicht von asymptomatischen oder milden Verläufen bis hin zu schweren Verläufen, die eine Hospitalisierung erfordern. Kinder, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind, zeigen häufig einen asymptomatischen oder minimal symptomatischen Verlauf. Zu den primären klinischen Symptomen bei pädiatrischen Patient:innen gehören Fieber, Husten, Gliederschmerzen, Halsschmerzen, Kopfschmerzen und allgemeines Unwohlsein. Seltener Symptome umfassen Kurzatmigkeit, gastrointestinale und neurologische Beschwerden sowie Ausschlag. Die Wahrscheinlichkeit eines schweren COVID-19-Verlaufs ist bei Kindern, bei denen bestimmte Komorbiditäten vorliegen, jedoch teilweise deutlich erhöht.

Beschreibung der Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst pädiatrische Patient:innen mit COVID-19 ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Prävention von COVID-19 durch Infektionsvermeidung gilt bei Kindern und Erwachsenen als bester Schutz. Ausschlaggebend sind hierbei die Umsetzung alltäglicher Hygienemaßnahmen und die Basisimmunität, definiert als mindestens 3 SARS-CoV-2-Antigenkontakte in Form von Impfungen oder SARS-CoV-2-Infektionen, wobei mindestens ein Kontakt davon als Impfung erfolgt sein sollte. Personen, die einer Risikogruppe angehören, sollten zusätzlich jährlich eine Impfung mit einem Impfstoff erhalten, der auf die zirkulierende Virusvariante angepasst ist. Kommt es trotz präventiver Maßnahmen bei pädiatrischen Patient:innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf zu COVID-19, so kann eine antivirale Therapie mit Remdesivir angewendet werden. Der Einsatz von virusneutralisierenden monoklonalen Antikörpern wird aufgrund der fehlenden Wirksamkeit gegen die momentan zirkulierenden Varianten nicht mehr empfohlen.

Mit Nirmatrelvir/Ritonavir vergrößert sich das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten für pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Neben dem intravenös zu verabreichenden Wirkstoff Remdesivir steht mit Nirmatrelvir/Ritonavir nun erstmals ein oral einzunehmendes Medikament zur Verfügung, wodurch eine ambulante Therapie zuhause ermöglicht wird. Zwar handelt es sich bei den Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine kleine, durch die vorliegenden Risikofaktoren jedoch äußerst vulnerable Patientenpopulation mit einem hohen therapeutischen Bedarf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Gesamtpopulation:</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	43–228
	<u>Teilpopulation a)</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 20 bis 40 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	20–64
	<u>Teilpopulation b)</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	23–164
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	<u>Gesamtpopulation:</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	Zusatznutzen nicht belegt.	43–228
		<u>Teilpopulation a)</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 20 bis 40 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	Zusatznutzen nicht belegt.	20–64
		<u>Teilpopulation b)</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	Zusatznutzen nicht belegt.	23–164

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<u>Gesamtpopulation:</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	1.084,42 €
	<u>Teilpopulation a)</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 20 bis 40 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	1.084,42 €
	<u>Teilpopulation b)</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	1.084,42 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; kg: Kilogramm		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	Remdesivir	<u>Gesamtpopulation:</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	Körpergewicht 20–40 kg: 821,10 €–1.642,20 € Körpergewicht ≥ 40 kg: 1.642,20 €
		BSC	<u>Teilpopulation a)</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 20 bis 40 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	Patientenindividuell unterschiedlich
		Remdesivir	<u>Teilpopulation b)</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	1.642,20 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BSC: Best Supportive Care; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; kg: Kilogramm				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risiko-Management-Plan von Nirmatrelvir/Ritonavir beschrieben.

Dosierung und Art der Anwendung

Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg

Die empfohlene Dosierung bei pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg ist in Tabelle 1-14 dargestellt.

Tabelle 1-14: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg

Patientenpopulation	Empfohlene Dosierung
Pädiatrische Patient:innen im Alter von ≥ 6 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg	300 mg Nirmatrelvir (zwei 150 mg-Tabletten) mit 100 mg Ritonavir (eine 100 mg-Tablette) zur gleichzeitigen Einnahme alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen
Pädiatrische Patient:innen im Alter von ≥ 6 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 20 bis < 40 kg	150 mg Nirmatrelvir (eine 150 mg-Tablette) mit 100 mg Ritonavir (eine 100 mg-Tablette) zur gleichzeitigen Einnahme alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen

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:die Patient:in nach Beginn der Behandlung mit diesem Arzneimittel aufgrund einer schweren oder kritischen COVID-19-Erkrankung hospitalisiert werden muss.

Wenn der:die Patient:in eine Dosis 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

- Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion
- Patient:innen mit eingeschränkter Leberfunktion
- Schwer immunsupprimierte Patient:innen
- Begleittherapie mit einem Ritonavir- oder Cobicistat-haltigen Regime
- Kinder und Jugendliche

Empfehlungen finden sich in den Abschnitten 4.4, 5.1 und 5.2 der Fachinformation

Gegenanzeigen

- 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 CYP3A-Induktoren begonnen werden, da die Wirkung des kürzlich abgesetzten CYP3A-Induktors verzögert nachlässt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Eine Orientierungshilfe, welche Arzneimittel für eine gleichzeitige Einnahme mit Nirmatrelvir/Ritonavir kontraindiziert sind, kann Abschnitt 4.3 der Fachinformation entnommen werden. Es handelt sich nicht um eine vollständige Liste aller Arzneimittel, die mit Nirmatrelvir/Ritonavir kontraindiziert sind.

Für die Festlegung des geeigneten Zeitpunkts für den Beginn einer Nirmatrelvir/Ritonavir - Behandlung sollte ein multidisziplinärer Ansatz in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In Abschnitt 4.4 der Fachinformation sind folgende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Hepatotoxizität
- Erhöhung des Blutdrucks
- Risiko der Entwicklung einer Resistenz gegen HIV-Proteaseinhibitoren
- Sonstige Bestandteile

Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

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

Tierexperimentelle Daten zu Nirmatrelvir zeigten eine Entwicklungstoxizität bei Kaninchen (geringeres fötales Körpergewicht), jedoch nicht bei Ratten (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).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Stillzeit

Nirmatrelvir und Ritonavir werden in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Über die Auswirkungen von Nirmatrelvir und Ritonavir auf das gestillte Neugeborene/ den Säugling oder die Milchproduktion ist nichts bekannt. Ein Risiko für das Neugeborene/ den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung und als Vorsichtsmaßnahme für 48 Stunden nach Beendigung der Behandlung unterbrochen werden.