

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 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.12.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Darstellung des Lebenszyklus von SARS-CoV-2	10
Abbildung 2-2: Strukturformel von Nirmatrelvir.....	10
Abbildung 2-3: Interaktion zwischen Nirmatrelvir und der Substrat-Bindestelle der Protease 3CL ^{pro} von SARS-CoV-2	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3CL ^{pro}	3-Chymotrypsin-like Cystein Protease
ACE2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (<i>Angiotensin-converting Enzyme 2</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (<i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CYP3A4	Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4
EC ₅₀	Mittlere effektive (Wirk-)Konzentration (<i>effective concentration</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
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration (<i>inhibitory concentration</i>)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
NSPs	Nichtstrukturproteine (<i>Nonstructural Proteins</i>)
MERS	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MERS-CoV	<i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>)
SARS	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom (<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

SARS-CoV-1	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 1 (<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 1</i>)
SARS-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2 (<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</i>)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis 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.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nirmatrelvir/Ritonavir
Handelsname:	Paxlovid®
ATC-Code:	J05AE30
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18380061	EU/1/22/1625/001	150 mg Nirmatrelvir pro Filmtablette + 100 mg Ritonavir pro Filmtablette	30 Filmtabletten (20 Filmtabletten Nirmatrelvir + 10 Filmtabletten Ritonavir)
Nicht vermarktet	EU/1/22/1625/002	150 mg Nirmatrelvir pro Filmtablette + 100 mg Ritonavir pro Filmtablette	11 Filmtabletten (6 Filmtabletten Nirmatrelvir + 5 Filmtabletten Ritonavir)
Nicht vermarktet	EU/1/22/1625/003	150 mg Nirmatrelvir pro Filmtablette + 100 mg Ritonavir pro Filmtablette	20 Filmtabletten (10 Filmtabletten Nirmatrelvir + 10 Filmtabletten Ritonavir)
mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nirmatrelvir/Ritonavir wird angewendet zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei 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 (1).

Coronaviren (CoV) sind unter Säugetieren und Vögeln weit verbreitet; ein Teil der bekannten CoV-Spezies zirkuliert weltweit endemisch (2). CoV können aufgrund ihrer Fähigkeit zur homologen Rekombination die Artengrenze überspringen und somit relativ leicht ihr Wirtsspektrum erweitern (3). Beim Menschen lösen CoV verschiedene Krankheiten aus, von vorwiegend milden Erkältungskrankheiten bis hin zu mitunter schweren Pneumonien. Teilweise treten potenziell tödlich verlaufende Krankheiten auf, wie es der Fall beim schweren akuten respiratorischen Syndrom Coronavirus Typ 1 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 1*, SARS-CoV-1), dem schweren akuten respiratorischen Syndrom Coronavirus Typ 2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2*, SARS-CoV-2) oder dem *Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus* (MERS-CoV) ist (2).

Der Lebenszyklus des Coronavirus SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 gehört innerhalb der Familie der CoV zum Genus *Betacoronavirus* (4–6). Das Virus wurde Anfang 2020 als Auslöser der Coronavirus-Krankheit-2019 (*Coronavirus Disease 2019*, COVID-19) identifiziert. Das Virus zählt zu den sieben bekannten humanpathogenen CoV-Spezies (2). CoV sind membranumhüllte Ribonukleinsäure (*Ribonucleic Acid*, RNA)-Viren, deren Hülle mit Glykoproteinspitzen besetzt ist, welche den CoV ihr kronenartiges Aussehen verleihen (7). Die Aufnahme des Viruspartikels in die Wirtszelle erfolgt durch die Bindung des auf der viralen Oberfläche lokalisierten Spike-Proteins an den auf der Zielzelle befindlichen Rezeptor Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (*Angiotensin-converting Enzyme 2*, ACE2) (siehe Abbildung 2-1) (8, 9). Der ACE2-Rezeptor wird u. a. auf Epithelzellen der Lunge und des Darms exprimiert (8). Zusätzlich zur Bindung des Spike-Proteins an den ACE2-Rezeptor erfordert der Eintritt des Virus in die Wirtszelle die Spaltung des Spike-Proteins. Die Spaltung wird durch zelluläre Proteasen ausgeführt und ermöglicht die Fusion von viralen und zellulären Membranen (9). Nach Freisetzung des Nukleocapsids in das Zytoplasma der Wirtszelle erfolgt die Translation der viralen RNA (10).

Für den Lebenszyklus verschiedener Typen der CoV, wie SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 und MERS-CoV, ist die viruskodierte *3-chymotrypsin-like Cystein Proteinase* (3CL^{pro}) essenziell (11, 12). Die 3CL^{pro} vermittelt nach dem Eintritt des Virus in die Wirtszelle die Spaltung der viralen Polyproteine pp1a und pp1ab in zahlreiche für die Virusreplikation und –transkription erforderlichen Proteine, sogenannte Nichtstrukturproteine (*Nonstructural Proteins*, NSPs) (siehe Abbildung 2-1) (13, 14). Aufgrund ihrer funktionellen Bedeutung für die Transkription und Replikation des viralen Genoms wird die 3CL^{pro} als attraktives Ziel für die Arzneimittelentwicklung betrachtet (15, 16). Da bislang keine nahe verwandten Homologe der 3CL^{pro} beim Menschen bekannt sind, sind die Perspektiven aussichtsreich, Wirkstoffe mit einem geringen Nebenwirkungsprofil zu identifizieren (17).

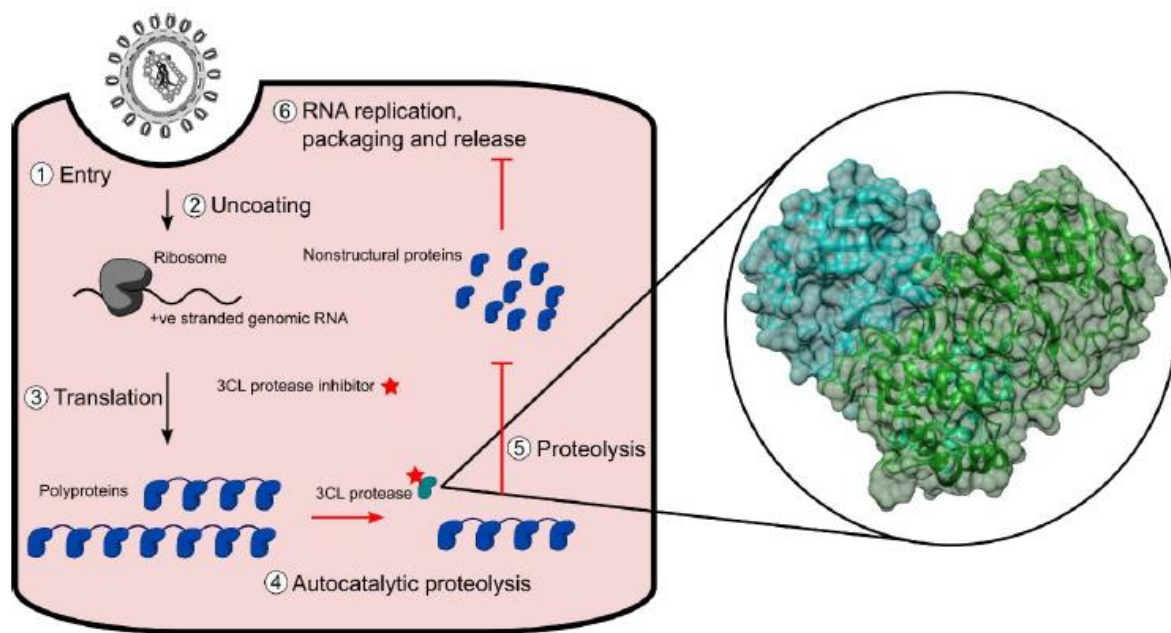


Abbildung 2-1: Darstellung des Lebenszyklus von SARS-CoV-2

Die vergrößerte Abbildung zeigt die Kristallstruktur der viralen Hauptprotease 3CL^{pro}.

Quelle: (14)

3CL^{pro}: 3-Chymotrypsin-like Cysteine Protease; RNA: Ribonukleinsäure; SARS-CoV-2: Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2

Nirmatrelvir als potenter und selektiver 3CL^{pro}-Inhibitor

Proteaseinhibitoren werden zur Behandlung von Patienten mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis C-Infektionen oder COVID-19 eingesetzt (18, 19). Die Bindung von Nirmatrelvir an die SARS-CoV-2 3CL^{pro} führt zu einer Störung des aktiven Zentrums der Protease (15).

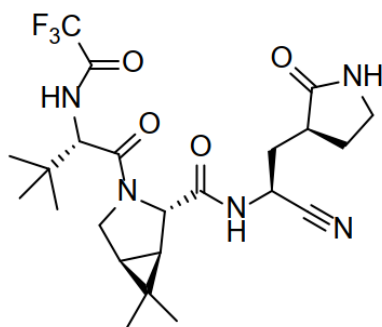


Abbildung 2-2: Strukturformel von Nirmatrelvir

Quelle: (20)

Nirmatrelvir (siehe Abbildung 2-2) ist ein oral verfügbarer Inhibitor der 3CL^{pro} von SARS-CoV-2, dessen antivirale Aktivität (Inhibitionskonstante $[K_i] = 0,00311 \mu\text{M}$) in einem enzymatischen Laborversuch nachgewiesen wurde. Da die 3CL^{pro} von humanen CoV eine strukturelle Ähnlichkeit sowie eine hohe Konservierung im aktiven Zentrum aufweisen, konnte

die Inhibierung von 3CL^{pro} anderer CoV, beispielsweise von SARS-CoV-1 oder MERS-CoV, durch Nirmatrelvir bestätigt werden. Die Selektivität von Nirmatrelvir für SARS-CoV-2 3CL^{pro} wurde gegen zahlreiche humane, Säugetier- und virale Proteasen, sowie gegen die Protease von HIV-1 geprüft. In den Untersuchungen wurde eine > 521-fache Selektivität für SARS-CoV-2 3CL^{pro} (mittlere inhibitorische Konzentration [IC₅₀] = 0,0192 µM) im Vergleich zu menschlichem Chymotrypsin und anderen humanen, zellulären Proteasen sowie zur Protease des HIV beobachtet. Zudem wurde die antivirale Aktivität von Nirmatrelvir gegen SARS-CoV-2 im Rahmen eines Tests zu cytopathischen Effekten untersucht. Für die Inhibition von SARS-CoV-2 durch Nirmatrelvir wurde eine mittlere effektive (Wirk-)Konzentration (EC₅₀) von 4,78 µM und ein EC₉₀-Wert von 10,1 µM (in Abwesenheit von CP-100356, einem P-Glykoprotein-Inhibitor) sowie ein EC₅₀-Wert von 0,0748 µM und ein EC₉₀-Wert von 0,156 µM (in Anwesenheit von CP-100356) gemessen (20).

Der Wirkmechanismus von Nirmatrelvir wurde mittels zahlreicher biochemischer, kristallographischer und zellbasierter Verfahren untersucht. Nirmatrelvir bindet an das aktive Zentrum der SARS-CoV-2 3CL^{pro} und simuliert auf diese Weise das Andocken eines Substrats an 3CL^{pro} (Abbildung 2-3).

Unter Verwendung einer Ko-Kristallstruktur von Nirmatrelvir, das an die 3CL^{pro} gebunden war, wurden sechs Kontakte im aktiven Zentrum der 3CL^{pro} identifiziert. Die 3CL^{pro} ist innerhalb der Familie der CoV hochkonserviert. Strukturelle Veränderungen können die Funktion der Protease und damit die Replikationsfähigkeit des Virus erheblich beeinträchtigen (21, 22). So zeigte Nirmatrelvir auch gegen diverse SARS-CoV-2-Varianten – einschließlich mehrerer Omikron-Subvarianten und Rekombinanten – eine ähnlich potente antivirale Aktivität (1, 23–26). Bisher wurde im klinischen Alltag noch keine Resistenz von SARS-CoV-2 gegenüber Nirmatrelvir beschrieben (25, 26).

Wie bereits beschrieben, ist die Hauptprotease 3CL^{pro} verantwortlich für die Prozessierung von Polyproteinen in funktionsfähige NSPs, welche maßgeblich an der Transkription und Replikation des Virus beteiligt sind u.a. durch die Bildung des viralen Replikations- und Transkriptionskomplexes (27, 28). Durch Blockade von 3CL^{pro} wird die Bildung des viralen Replikations- und Transkriptionskomplexes und anderer Prozesse unterbrochen, in Folge bleibt die Replikation und Transkription des viralen Genoms aus. Die Vermehrung von SARS-CoV-2 wird an diesem Punkt gestoppt (1).

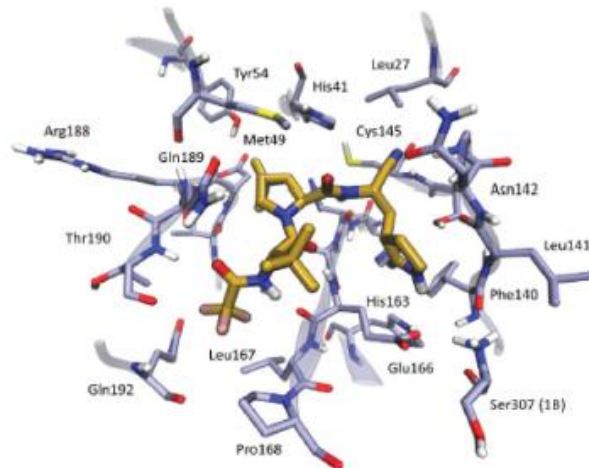


Abbildung 2-3: Interaktion zwischen Nirmatrelvir und der Substrat-Bindestelle der Protease 3CL^{pro} von SARS-CoV-2

Die Abbildung zeigt die Bindung von Nirmatrelvir (gelb) an die Substrat-Bindestelle von 3CL^{pro}, dargestellt in Supervised Molecular Dynamics Simulation. Aminosäurereste der Bindestelle in einer Umgebung von 4 Å sind in blau abgebildet.

Quelle: (29)

3CL^{pro}: 3-Chymotrypsin-like Cysteine Protease; SARS-CoV-2: Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2

Nirmatrelvir wird zusammen mit Ritonavir, einem antiviralen Wirkstoff aus der Gruppe der HIV-Proteaseinhibitoren, verabreicht, um die Bioverfügbarkeit von Nirmatrelvir zu erhöhen. Das Prinzip der simultanen Verabreichung eines Proteaseinhibitors in Kombination mit Ritonavir hat sich bereits in der antiretroviralen Therapie etabliert (30). Ritonavir, ein potenter Inhibitor des Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) hemmt bei der gleichzeitigen Einnahme den Abbau von Nirmatrelvir, das überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert wird (31). Dies führt zur Erhöhung der Serumkonzentration sowie der Halbwertszeit von Nirmatrelvir, was eine Reduktion der zu verabreichenden Dosis sowie der Einnahmehäufigkeit erlaubt (32). Ritonavir weist in dieser Verabreichung selbst keine antivirale Aktivität gegen SARS-CoV-2 auf. Beide Wirkstoffe werden als separate Tabletten in einem Blister zusammen verpackt, um die Patientencompliance zu gewährleisten und Einnahmefehler zu vermeiden.

Zusammenfassend stellt Nirmatrelvir einen potenten Inhibitor der SARS-CoV-2-Hauptprotease 3CL^{pro} dar, der die virale Replikation von SARS-CoV-2 verhindert. Nirmatrelvir erweist sich bei oraler Einnahme in Kombination mit Ritonavir als selektiver Wirkstoff. Bisher sind keine nahe verwandten humanen Homologe zu 3CL Proteasen von CoV bekannt (12). Aus diesen Gründen ist Nirmatrelvir in Kombination mit Ritonavir als wirksamer und selektiver Inhibitor der SARS-CoV-2 3CL^{pro} zur Therapie von SARS-CoV-2-Infektionen, einschließlich diverser SARS-CoV-2-Varianten und Rekombinanten, optimal geeignet.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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).	nein	26. November 2025	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation (1): „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.“ COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; kg: Kilogramm; mg: Milligramm</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet und Datum der Zulassungserteilung sind dem Wortlaut der Fachinformation von Nirmatrelvir/Ritonavir entnommen (1).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: 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 (1): „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: Body Mass Index; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; kg: Kilogramm; m: Meter; SARS-CoV-2: Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2</p>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet und Datum der Zulassungserteilung sind dem Wortlaut der Fachinformation von Nirmatrelvir/Ritonavir entnommen (1).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Wirkmechanismus von Nirmatrelvir/Ritonavir und zu den administrativen Informationen wurde auf die Fachinformation sowie ausgewählte Sekundärliteratur zurückgegriffen. Die aufgeführte Pharmazentralnummer wurde durch den Bund über die Informationsstelle für Arzneyspezialitäten (IFA) GmbH beantragt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Pfizer GmbH (Pfizer). Fachinformation Paxlovid® 150 mg + 100 mg Filmtabletten [Stand der Fachinformation: November 2025]; 2025 [Abgerufen am: 09.12.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Robert Koch-Institut (RKI). SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten im Zeitraum von 2020-2022; 2023 [Abgerufen am: 06.10.2025]. Abrufbar unter: URL: https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/C/COVID-19-Pandemie/Virologische_Basisdaten.html.
3. Graham RL, Baric RS. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *Journal of virology* 2010 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 84(7):3134–46. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19906932/>.
4. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 579(7798):265–9. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015508/>.
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 395(10224):565–74. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007145/>.
6. 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 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 5(4):536–44. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32123347/>.
7. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J* 2021 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 23(1):14. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33400058/>.
8. Murgolo N, Therien AG, Howell B, Klein D, Koeplinger K, Lieberman LA et al. SARS-CoV-2 tropism, entry, replication, and propagation: Considerations for drug discovery and development. *PLoS Pathog* 2021 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 17(2):e1009225. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33596266/>.

9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 181(2):271-280 e8. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/>.
10. Santos-Lopez G, Cortes-Hernandez P, Vallejo-Ruiz V, Reyes-Leyva J. SARS-CoV-2: basic concepts, origin and treatment advances. *Gac Med Mex* 2021 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 157(1):84–9. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34125824/>.
11. Chen S, Chen L, Tan J, Chen J, Du L, Sun T et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like proteinase N terminus is indispensable for proteolytic activity but not for enzyme dimerization. Biochemical and thermodynamic investigation in conjunction with molecular dynamics simulations. *J Biol Chem* 2005 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 280(1):164–73. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15507456/>.
12. Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y et al. Structure of M-pro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature* 2020 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 582(7811):289–93. Abrufbar unter: URL: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2223-y>.
13. Hegyi A, Ziebuhr J. Conservation of substrate specificities among coronavirus main proteases. *J Gen Virol* 2002 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 83(Pt 3):595–9. Abrufbar unter: URL: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-83-3-595#tab2>.
14. Brown AS, Ackerley DF, Calcott MJ. High-Throughput Screening for Inhibitors of the SARS-CoV-2 Protease Using a FRET-Biosensor. *Molecules* 2020 [Abgerufen am: 13.21.2025]; 25(20):4666. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33066278/>.
15. Ahmad B, Batool M, Ain Qu, Kim MS, Choi S. Exploring the Binding Mechanism of PF-07321332 SARS-CoV-2 Protease Inhibitor through Molecular Dynamics and Binding Free Energy Simulations. *Int J Mol Sci* 2021 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 22(17):1–13. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34502033/>.
16. Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V, Hayashi Y, Jung S-H. An Overview of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus (SARS-CoV) 3CL Protease Inhibitors: Peptidomimetics and Small Molecule Chemotherapy. *J Med Chem* 2016 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 59(14):6595–628. Abrufbar unter: URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7075650/>.
17. Hilgenfeld R. From SARS to MERS: crystallographic studies on coronaviral proteases enable antiviral drug design. *FEBS J* 2014 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 281(18):4085–96. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25039866/>.
18. AWMF. S3-Leitlinie - Empfehlung zur Therapie von Patienten mit COVID-19, Version 10.0; 2025 [Abgerufen am: 06.10.2025]. Abrufbar unter: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-0011_S3_Empfehlungen-zur-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2025-07-verlaengert.pdf.
19. Abbenante G, Fairlie DP. Protease inhibitors in the clinic. *Med Chem* 2005; 1(1):71–104.

20. Pfizer Europe MA EEIG. EMA Scientific Advice Briefing Document. Stand: 21.05.2021; 2021.
21. Esler MA, Shi K, Rollie JA, Delgado R, Vishwakarma J, Dabrowska A et al. Structural basis for varying drug resistance of SARS-CoV-2 Mpro E166 variants. *mBio* 2025 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 16(7):e0262424. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40454888/>.
22. Iketani S, Hong SJ, Sheng J, Bahari F, Culbertson B, Atanaki FF et al. Functional map of SARS-CoV-2 3CL protease reveals tolerant and immutable sites. *Cell Host Microbe* 2022 [Abgerufen am: 30.10.2025]; 30(10):1354-1362.e6. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36029764/>.
23. Greasley SE, Noell S, Plotnikova O, Ferre R, Liu W, Bolanos B et al. Structural basis for the in vitro efficacy of nirmatrelvir against SARS-CoV-2 variants. *J Biol Chem* 2022 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 298(6):101972. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461811/>.
24. Cho J, Shin Y, Yang J-S, Kim JW, Kim K-C, Lee J-Y. Evaluation of antiviral drugs against newly emerged SARS-CoV-2 Omicron subvariants. *Antiviral Res* 2023 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 214:105609. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37086978/>.
25. Planas D, Staropoli I, Michel V, Lemoine F, Donati F, Prot M et al. Distinct evolution of SARS-CoV-2 Omicron XBB and BA.2.86/JN.1 lineages combining increased fitness and antibody evasion. *Nat Commun* 2024 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 15(1):2254. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38480689/>.
26. Tamura T, Mizuma K, Nasser H, Deguchi S, Padilla-Blanco M, Oda Y et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 BA.2.86 variant. *Cell Host Microbe* 2024 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 32(2):170-180.e12. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38280382/>.
27. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2021 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 19(3):155–70. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33116300/>.
28. Pluskota-Karwatka D, Hoffmann M, Barciszewski J. Reducing SARS-CoV-2 pathological protein activity with small molecules. *J Pharm Anal* 2021 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 11(4):383–97. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33842018/>.
29. Pavan M, Bolcato G, Bassani D, Sturlese M, Moro S. Supervised Molecular Dynamics (SuMD) Insights into the mechanism of action of SARS-CoV-2 main protease inhibitor PF-07321332. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2021 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 36(1):1646–50. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34289752/>.
30. Cooper CL, van Heeswijk RPG, Gallicano K, Cameron DW. A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. *Clin Infect Dis* 2003 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 36(12):1585–92.
31. Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, Aschenbrenner L, Avery M, Berritt S et al. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science*

2021 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 374(6575):1586–93. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34726479/>.

32. Singh RSP, Toussi SS, Hackman F, Chan PL, Rao R, Allen R et al. Innovative Randomized Phase I Study and Dosing Regimen Selection to Accelerate and Inform Pivotal COVID-19 Trial of Nirmatrelvir. *Clin Pharmacol Ther* 2022 [Abgerufen am: 13.11.2025]; 112(1):101–11. Abrufbar unter: URL: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/cpt.2603?download=true>.