

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid<sup>®</sup>)*

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

### **Modul 3 A**

*Behandlung von 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*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	100
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	102
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	103

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	103
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....	105

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf.....	20
Tabelle 3-2: Angaben zur Prävalenz und durchschnittlichen 7-Tages-Inzidenz der Jahre 2021 bis 2025 der 6–17-Jährigen .....	27
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	28
Tabelle 3-4: Anteilswerte der Patient:innen nach Körpergewichtsgrenze (20 kg und 40 kg) .	31
Tabelle 3-5: Änderungen hinsichtlich der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5-Jahren in Deutschland.....	39
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	63
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	64
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	65
Tabelle 3-14: Empfohlene Dosis bei pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg .....	69
Tabelle 3-15: Empfohlene Dosis und Dosierungsschema bei erwachsenen Patient:innen mit Nierenfunktionsstörungen.....	70
Tabelle 3-16: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen .....	77
Tabelle 3-17: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung des Risk-Management Plans .....	98
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	102
Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet .....	105

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Entwicklung des Anteils der besorgniserregenden Varianten seit Beginn der Pandemie .....	16
Abbildung 3-2: Überblick zu aktuellen Varianten von Interesse und Varianten unter Beobachtung.....	17
Abbildung 3-3: Schweregrad des Krankheitsverlauf bei pädiatrischen Patient:innen.....	19
Abbildung 3-4: Inzidenz der gemeldeten COVID-19-Fälle bei 6–17-Jährigen pro 100.000 Einwohner von 2020 bis 2025.....	26
Abbildung 3-5: Vorgehen der Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation .....	30

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3CL <sup>pro</sup>	3-Chymotrypsin-like Cystein Protease
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom ( <i>Acute Respiratory Distress Syndrom</i> )
AUC	Fläche unter der Kurve ( <i>Area under the curve</i> )
BCRP	Brustkrebs-Resistenzprotein
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
bzw.	Beziehungsweise
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung ( <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> )
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 ( <i>Coronavirus Disease 2019</i> )
C <sub>max</sub>	Maximale Steady-State-Konzentration
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEIG	<i>European Economic Interest Grouping</i>
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ( <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz ( <i>End Stage Renal Disease</i> )
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische 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
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
IU	International Unit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KIGGS	Studie für die Gesundheit der Kinder und Jugendlichen in Deutschland
mAB	Monoklonaler Antikörper ( <i>Monoclonal Antibody</i> )
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ( <i>Marketing Authorisation Holder</i> )
mg	Milligramm
MIS-C	<i>Multisystem Inflammatory Syndrome in Children</i>
MNS	Mund-Nasen-Schutz
MW	Meldewoche
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PCR	Polymerase-Kettenreaktion ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
PCS	Post-COVID-Syndrom
P-gp	P-Glykoprotein
PIMS	<i>Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrom</i>
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	<i>Risk-Management-Plan</i>
SARS-CoV-2	Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2 ( <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
STIKO	Ständige Impfkommission

u. a.	Unter anderem
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> )
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
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 GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- 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.

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.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des 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 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

### **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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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 die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Paxlovid® mit dem Wirkstoff Nirmatrelvir/Ritonavir ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung einer Coronavirus-Krankheit 2019 (*Coronavirus Disease 2019*, COVID-19) bei Erwachsenen und 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 (1).

Das vorliegende Dossier befasst sich mit der Indikationserweiterung für pädiatrische Patient:innen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden im Beratungsgespräch mit dem gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende 2 Populationen mit entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) bestimmt (2):

- Teilpopulation a) Kinder und Jugendliche ab 6 bis  $\leq 17$  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: *Best Supportive Care* (BSC)
- Teilpopulation b) Kinder und Jugendliche ab 6 bis  $\leq 17$  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

Im vorliegenden Modul 3 A wird in Ergänzung zu den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen die Angabe für die Gesamtpopulation mit der zVT Remdesivir gemacht.

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

- zVT: Remdesivir

### 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 07. Mai 2025 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA zur zVT statt (Vorgangsnummer 2025-B-053). In diesem Beratungsgespräch legte der G-BA in Bezugnahme auf das in der Beratungsanforderung übermittelte geplante Anwendungsgebiet von Nirmatrelvir/Ritonavir folgende zVT fest (2):

- a) Kinder und Jugendliche ab 6 bis  $\leq 17$  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 für Nirmatrelvir/Ritonavir: BSC

- b) Kinder und Jugendliche ab 6 bis  $\leq 17$  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 für Nirmatrelvir/Ritanovir: Remdesivir

Unter BSC wird jene Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (2).

*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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im Rahmen der G-BA Beratung wurden am 7. Mai 2025 die zVT für die zwei oben genannten Teilpopulationen des Anwendungsgebiets festgelegt. Zugleich wurde Remdesivir am 6. Juni 2025 auch für die pädiatrische Population im Alter von  $\geq 4$  Wochen und mit einem Körpergewicht von  $\geq 3$  kg bis  $< 40$  kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, in Europa zugelassen (3, 4). Somit erfüllt Remdesivir nun das Kriterium eine Zulassung für das Anwendungsgebiet zu haben. Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V läuft zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch. Aus Sicht von Pfizer ist somit Remdesivir die geeignete zVT für die Gesamtpopulation. Daher werden im vorliegenden Modul 3 A in Ergänzung zu den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen Angaben für die Gesamtpopulation mit der zVT Remdesivir gemacht.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Grundlage für Abschnitt 3.1 wird die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels, die Niederschrift zum Beratungsgespräch sowie das Dokument zu den verfahrenstechnischen Schritten und wissenschaftlichen Informationen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) zu Remdesivir verwendet.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 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.*

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-053 [unveröffentlicht]; 2025.
3. European Medicines Agency (EMA). Veklury Procedural steps taken and scientific information after the authorisation; 2025 [Abgerufen am: 09.12.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/veklury-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation-archive\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/veklury-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation-archive_en.pdf).
4. GILEAD Sciences GmbH (GILEAD). Fachinformation Veklury® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Remdesivir [Stand der Fachinformation: August 2025]; 2025 [Abgerufen am: 10.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de>.

## 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.*

*Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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.*

Im Dezember 2019 wurde die Verbreitung eines schweren akuten respiratorischen Syndroms aufgrund eines Coronavirus, später bezeichnet als Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, SARS-CoV-2), in der Provinz Wuhan in China publik (1). Die aus dem Coronavirus resultierende Atemwegsinfektion COVID-19 verbreitete sich rasant weltweit mit teils schwerwiegenden bis tödlichen Verläufen

(2). Am 11. März 2020 deklarierte die Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) COVID-19 offiziell als Pandemie (2).

Im Verlauf des Jahres 2023 ging die Pandemie sukzessive in einen endemischen Zustand über. Die Krankheitswellen sind im Gegensatz zu anderen akuten respiratorischen Erkrankungen von keiner klaren Saisonalität geprägt (2–4). Diese Entwicklung zu einer Endemie wird zurückgeführt auf die Immunität der Bevölkerung, die durch Impfungen und durchlebte SARS-CoV-2-Infektionen aufgebaut werden konnte (4).

Obwohl der internationale Notstand bezüglich der COVID-19-Pandemie im Mai 2023 von der WHO als beendet erklärt wurde, bleibt es eine Erkrankung mit potentiell ernst zu nehmenden Folgen (2, 4, 5). Seit Beendigung des Pandemie-Notstandes (KW22/2023) starben in Deutschland 13.824 Menschen an oder mit COVID-19, davon 21 Kinder bzw. Jugendliche mit einem Alter von < 15 Jahren (Datenstand 07.10.2025) (6).

### ***Übertragungswege und Infektiosität***

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 (4, 7). Der Aufenthalt in geschlossenen Räumen erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung durch Aerosole, da sie hier auch über eine größere Distanz (> 1,5 Meter) und mehrere Stunden möglich ist (4, 8). Sobald das Virus in den menschlichen Körper eingedrungen ist, ist die viral kodierte SARS 3-*chymotrypsin-like Cystein Proteinase* (3CL<sup>pro</sup>) für die Replikation des SARS-CoV-2 essenziell (9). Die 3CL<sup>pro</sup> spaltet die viralen Polyproteine pp1a und pp1ab an verschiedenen Stellen, um die für die Virusreplikation und -transkription relevanten Proteine zu bilden (10). Im Menschen sind keine Homologe zur 3CL<sup>pro</sup> bekannt (9). Aufgrund ihrer Schlüsselfunktion im Replikationszyklus sowie des Fehlens von nahen verwandten Homologen im Menschen stellt die 3CL<sup>pro</sup> ein vielversprechendes Ziel für die Arzneimittelentwicklung dar (9, 11, 12).

Die Viruslast spielt eine entscheidende Rolle bei der Infektiosität von SARS-CoV-2: je höher die Viruslast, desto größer ist das Risiko einer Übertragung. Zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patient:innen zeigen sich keine eindeutige Unterschiede in der Viruslast bzw. der Virusausscheidung (13). Bereits vor Auftreten der ersten Symptome kann eine Ansteckung erfolgen. In den Tagen um den Symptombeginn ist die Gefahr einer Ansteckung am höchsten (4, 13, 14). Der Verlauf der Viruslast sowie der Beginn von Symptomen können sich zwischen den verschiedenen SARS-CoV-2-Varianten unterscheiden (13). Die Inkubationszeit der Omikron-Subvarianten beträgt im Mittel nur ca. 3 Tage, beim Wildtyp waren es noch ca. 5-6 Tage (4, 13). Wie lange COVID-19-Patient:innen infektiös bleiben ist individuell sehr variabel und hängt u. a. von Faktoren wie dem Immunstatus sowie der Schwere der Erkrankung ab (4, 13, 15). Die durchschnittliche Dauer bis zur Reduktion der Viruslast auf ein Niveau, welches als nicht-infektiös definiert ist, lag bei pädiatrischen Patient:innen, die an den Omikron-Subvarianten BA.1 oder BA.2 erkrankten bei 5 Tagen nach Symptombeginn (16). Auch asymptomatisch infizierte Personen können SARS-CoV-2 übertragen (4).

Um die Verbreitung des Virus in Deutschland einzudämmen, wurden – vor der großflächigen Verfügbarkeit von Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 – verschiedene Infektionsschutzmaßnahmen wie das verpflichtende Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes (MNS) in öffentlichen Räumen, Kontaktbeschränkungen und eine Testpflicht ergriffen. Dadurch sollten schwere Verläufe und Todesfälle sowie eine Überlastung des Gesundheitssystems vermieden werden (17, 18). Das Tragen eines MNS kann zur Infektionsprävention im Umfeld von infizierten Personen beitragen (4, 17, 19). 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 (20–22). Interventionen wie Kontaktbeschränkungen, das Absagen von Veranstaltungen sowie Reiseverbote zielten darauf ab, die Mobilität und Kontakte innerhalb der Bevölkerung zu reduzieren und damit die Übertragungsrisiken von SARS-CoV-2 zu minimieren (17, 21, 23). Aufgrund der steigenden Immunität der Bevölkerung durch Impfungen und durchlebte Infektionen konnten die verschiedenen Maßnahmen im Verlauf der Pandemie immer weiter gelockert werden bis schließlich zum 01. März 2023 fast alle Maßnahmen in Deutschland aufgehoben werden konnten (4, 18).

Impfstoffe standen in Deutschland ab Ende 2020 zur Verfügung. Diese bieten einen sehr guten Schutz vor schweren Krankheitsverläufen (4, 24, 25). Gemäß den aktuellen Empfehlungen der ständigen Impfkommission (STIKO) sollten alle erwachsenen Personen ( $\geq 18$  Jahre) über eine Basisimmunität verfügen. Die Basisimmunität ist 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. Für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren wird die Basisimmunität bei Vorliegen einer Grunderkrankung, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf birgt, empfohlen (26). Nahezu 65 Millionen Menschen deutschlandweit haben zum 30. Juni 2024 mindestens eine COVID-19-Impfung und über 63 Millionen Menschen (76,4 % der Gesamtbevölkerung) mindestens 2 COVID-19-Impfungen erhalten. Bei den 5-17 Jährigen liegt der Anteil der mindestens einmal Geimpften bei 46,2 % und der Anteil mindestens zweimal Geimpfter bei 43,0 % (27).

### ***Virusvarianten***

Seit dem erstmaligen Auftreten von SARS-CoV-2 im Dezember 2019 wurde der Wildtyp des Virus durch andere zirkulierende Varianten verdrängt. Dabei zeichneten sich die zu der Zeit vorherrschende SARS-CoV-2-Variante jeweils durch eine leichtere Übertragbarkeit als die vorausgehende Variante aus (4, 28–30). Bis zum Auftreten der Omikron-Varianten – inklusive der verschiedenen Omikron-Sublinien – dominierten erst die Alpha-Variante und im Anschluss die Delta-Variante das Infektionsgeschehen in Deutschland, wohingegen die Beta- und Gamma-Varianten eher eine untergeordnete Rolle spielten. Seit Anfang des Jahres 2022 wechseln sich Omikron und Rekombinanten als vorherrschenden Varianten ab (siehe Abbildung 3-1) (31). Dabei vereinen sich in Rekombinanten Mutationen verschiedener Varianten zu einer hybriden Variante (32).

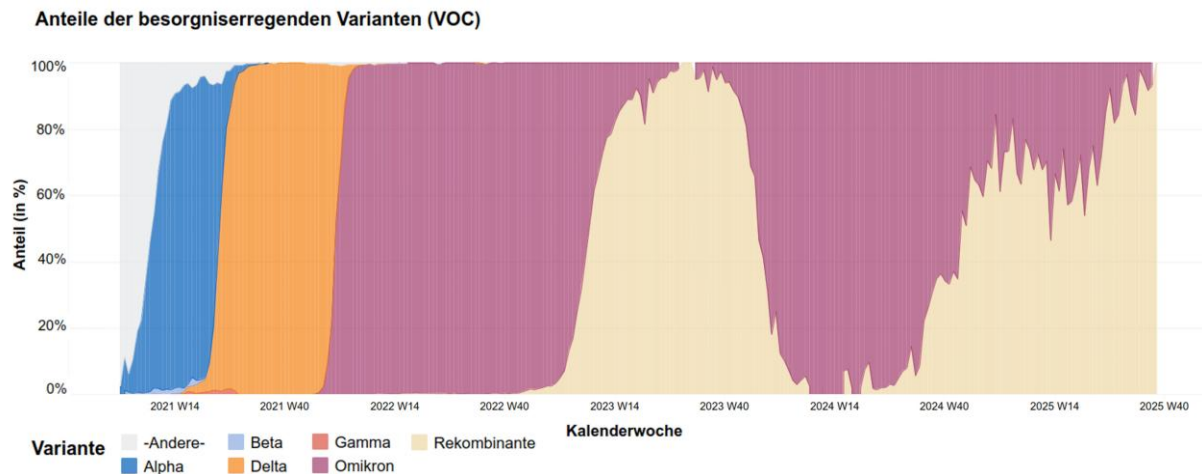


Abbildung 3-1: Entwicklung des Anteils der besorgniserregenden Varianten seit Beginn der Pandemie

Datenstand: 30. September 2025

Quelle: (31); Datengrundlage: (33)

Mit der Alpha-Variante wurde die Anfälligkeit und die Infektiosität bei Kindern, die vom Wildtyp noch eher selten betroffen waren, vergleichbar mit denen bei Erwachsenen. Jedoch blieben schwere Erkrankungen bei Kindern selten (4, 34, 35). Die Omikron-Varianten zirkulieren seit Anfang 2022 in Deutschland und zeichnen sich durch eine erhöhte Übertragbarkeit in der immunisierten Bevölkerung aus (30, 31, 36, 37). Ursache hierfür sind unter anderem Mutationen in der Rezeptorbindenden Domäne des Spike-Proteins, die es den Virusvarianten ermöglichen, der neutralisierenden Wirkung bestehender Antikörper teilweise zu entgehen (25, 38–41). Dabei weisen Omikron-Sublinien, wie BA.4 und BA.5, sogar immunevasive Eigenschaften gegenüber einer Omikron-BA.1 induzierten Immunantwort auf (40). Die aktuell vorherrschende Rekombinante XFG (siehe Abbildung 3-2), die von den Omikron-Sublinien LF.7 and LP.8.1.2 abstammt, weist 4 wesentliche Mutationen im Spike-Protein auf (31, 41). XFG zeigte in vitro deutliche immunevasive Eigenschaften gegenüber Antikörpern gegen SARS-CoV-2 aus früheren Abstammungslinien (41, 42).

Impfungen, die gegen den Wildtyp entwickelt wurden, bzw. durchlebte SARS-CoV-2-Infektionen einer früher vorherrschende Variante bieten insgesamt eine reduzierte Schutzwirkung gegen eine symptomatische Infektion mit Omikron (25). Saisonale, an neue Varianten angepasste Impfstoffe sollen den immuninvasiven Eigenschaften der neuen Varianten entgegenwirken, hierzu werden Empfehlungen von der EMA ausgesprochen (26, 43).

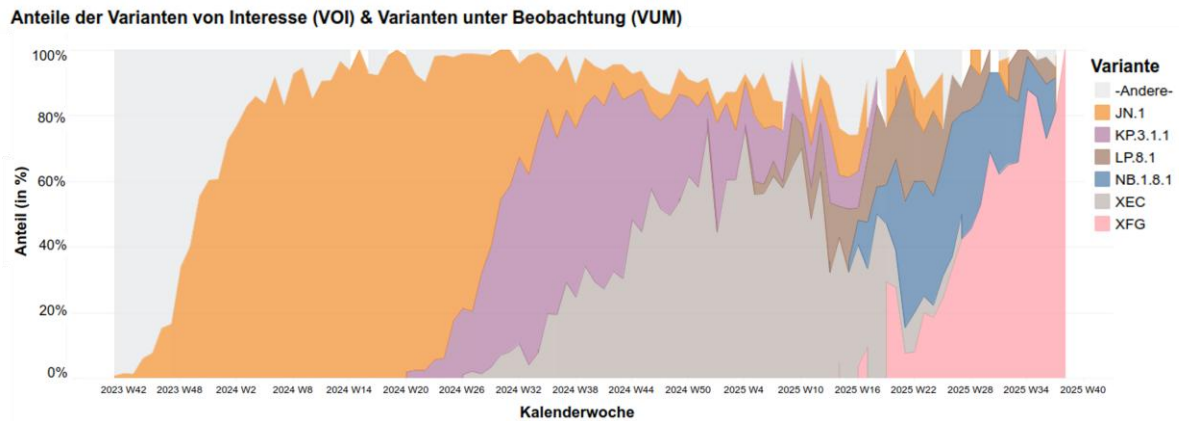


Abbildung 3-2: Überblick zu aktuellen Varianten von Interesse und Varianten unter Beobachtung

Die Anteile umfassen auch alle jeweiligen Sublinien einer Variante, mit Ausnahme der hier konkret aufgelisteten Sublinien, Datenstand: 30. September 2025

Quelle: (44); Datengrundlage: (33)

Obwohl durch das hohe Übertragungspotenzial der Omikron-Varianten ein Großteil der Bevölkerung bereits mit SARS-CoV-2 infiziert wurde, ist eine vollständige Eradikation des Virus unwahrscheinlich. Durch den Mechanismus der Antigendrifts kann es immer wieder zu einer Evasion der Bevölkerungsimmunität kommen. (25, 32, 45, 46). Ferner kann sich durch Antigensprünge die Zirkulation und die Krankheitslast von SARS-CoV-2 temporär wieder verstärken (4, 25).

### Diagnostik

Eine sichere Diagnose von COVID-19 kann nicht allein aufgrund klinischer Symptome erfolgen, da sich die COVID-19-Symptomatik von anderen akuten Atemwegsinfekten nur schwer unterscheiden lässt (4, 47, 48). Eindeutigere Symptome wie Geruchs- und/oder Geschmacksverlust, die bei früheren Varianten noch häufiger auftraten, sind bei den derzeit vorherrschenden Omikron-Varianten selten geworden (47, 49). Labordiagnostisch kann eine Infektion mit SARS-CoV-2 mittels Polymerase-Kettenreaktion (*polymerase chain reaction*, PCR), Nukleinsäureamplifikationstechnik oder Antigenschnelltest nachgewiesen werden (50). Die PCR gilt hinsichtlich Sensitivität und Spezifität als Goldstandard (50). Antigenschnelltests unterscheiden sich untereinander hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität je nach Hersteller, diese sind aber immer geringer als bei der PCR. Aufgrund des schnellen Ergebnisses und der Tatsache, dass sie den Patient:innen auch als Selbsttest zur Verfügung steht, haben Antigentests im klinischen Alltag dennoch einen hohen Stellenwert (4, 50). In der Regel wird ein Rachen- und ein Nasen-Rachen-Abstrich durchgeführt, bei einem Selbsttest erfolgt die Probenentnahme entweder beidseitig im vorderen Nasenbereich oder der mittleren Nasenmuschel (50). Für Kinder im Kindergarten- und Grundschulalter stehen alternativ Lollitests zur Verfügung, bei denen der Abstrichtupfer im Mund hin- und her bewegt wird (50).

***Krankheitsverlauf, Symptomatik und Risikofaktoren***

COVID-19 ist die klinische Manifestation der Infektion mit SARS-CoV-2 (51, 52). Das Beschwerdebild reicht von asymptomatischen oder milden Verläufen bis hin zu schweren Verläufen, die eine Hospitalisierung erfordern (4, 53–55). Kinder, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind, zeigen häufig einen asymptomatischen oder minimal symptomatischen Verlauf (48, 56, 57). Zu den primären klinischen Symptomen bei pädiatrischen Patient:innen gehören Fieber, Husten, Gliederschmerzen, Halsschmerzen, Kopfschmerzen und allgemeines Unwohlsein. Seltenerer Symptome umfassen Kurzatmigkeit, gastrointestinale und neurologische Beschwerden sowie Ausschlag (48, 56, 58).

Unter Berücksichtigung von klinischen Ergebnissen und Therapieansprechen wird folgende Klassifikation in Schweregrade vorgenommen: asymptomatische Infektion, milde Erkrankung, moderate Erkrankung, schwere Erkrankung, kritische Erkrankung und hyperinflammatorischer Krankheitsverlauf (siehe Abbildung 3-3) (59). Bei pädiatrischen Patient:innen ist eine schwere Lungenerkrankung (mit oder ohne Hypoxie) oder der Übergang zu einem Hyperinflammationssyndrom selten (48, 59, 60). Bei diesen Krankheitsverläufen können Komplikationen wie akute hypoxämische respiratorische Insuffizienz, Sepsis, Herzinsuffizienz und akutes Atemnotsyndrom auftreten (48, 53, 55).



Abbildung 3-3: Schweregrad des Krankheitsverlauf bei pädiatrischen Patient:innen

\*Eskalation von jedem Schweregrad (auch von einem asymptomatischen Verlauf) ausgehend möglich

Quelle: Abbildung erstellt basierend auf der gemeinsamen Stellungnahme (Stand: Februar 2022) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) und des Berufsverbands der Kinder- und Jugendärzte (59)

ARDS: akutes Atemnotsyndrom (*Acute Respiratory Distress Syndrom*), O<sub>2</sub>: Sauerstoff, MIS-C: *Multisystem inflammatory syndrome in children*, PIMS: *Pediatric inflammatory multisystem syndrome*

Es kann während einer SARS-CoV-2-Infektion – meist in der zweiten Krankheitswoche – u. a. aufgrund einer Dysregulation des Immunsystems zu einem hyperinflammatorischen Verlauf inklusive akutem Atemnotsyndrom kommen, einer schweren Komplikation, die ohne adäquate intensivmedizinische Betreuung tödlich verlaufen kann (25, 59). Eine postakute Komplikation bei Kindern und Jugendlichen ist das *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C), auch als *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome* (PIMS) bezeichnet. In der Regel treten entsprechende Symptome 2-4 Wochen nach einer SARS-CoV-2-Infektion auf, dabei sind häufig nur noch SARS-CoV-2-Antikörper und keine aktiven Erreger mehr nachweisbar. Auch bei pädiatrischen Patient:innen mit zunächst asymptomatischen Verläufen ist MIS-C/PIMS möglich. (4, 48, 59)

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann bei pädiatrischen Patient:innen zu langfristigen gesundheitlichen Folgeerscheinungen führen, dem sogenannten Post-COVID-Syndrom (PCS, auch Long-COVID genannt) (61, 62). Bei PCS handelt es sich um ein sehr heterogenes Krankheitsbild mit körperlichen, neurokognitiven sowie den psychischen Beschwerden. Dabei variieren die Symptome – inklusive ihrer klinischen Ausprägung – stark zwischen den betroffenen Personen (61, 63). Zu den häufigsten Symptomen bei Kindern und Jugendlichen gehören als Leitsymptom eine Belastungsintoleranz – auch als Post-Exertionelle Malaise bezeichnet – Fatigue und Schlafstörungen (61–64). Laut WHO liegt PCS dann vor, wenn die Symptome mindestens 2 Monate nach einer bestätigten oder wahrscheinlichen SARS-CoV-2-Infektion anhalten und dabei spätestens 3 Monate nach der Infektion das erste Mal auftraten (62). Zur Häufigkeit von PCS bei Kindern und Jugendlichen gibt es sehr heterogene Studienergebnisse, die Prävalenzen zwischen 1 % und 4 % berichten (61, 65). Die Pathogenese ist derzeit noch nicht vollständig verstanden (61).

Bisherige Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass COVID-19 insbesondere bei Kindern und Jugendlichen ohne Risikofaktoren meist mild und selbstlimitierend verläuft (59). Die Wahrscheinlichkeit eines schweren COVID-19-Verlaufs ist bei Kindern, bei denen bestimmte Komorbiditäten (siehe Tabelle 3-1) vorliegen jedoch teilweise deutlich erhöht (4, 26, 59). Für COVID-19-Patient:innen  $\leq 17$  Jahren mit entsprechenden Risikofaktoren lag der Anteil mit intensivmedizinischem Behandlungsbedarf bei 2,21 pro 10.000 und damit wesentlich höher als bei Kindern und Jugendlichen ohne Komorbiditäten, bei denen 0,90 pro 10.000 Erkrankten auf einer Intensivstation betreut wurden (66).

Tabelle 3-1: Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf

**Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf**

(definiert gemäß der STIKO Impfeempfehlungen)

- Chronische Erkrankungen der Atmungsorgane wie z. B. COPD
- Chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenerkrankungen
- Diabetes mellitus und andere Stoffwechselerkrankungen
- Adipositas (BMI  $\geq 30$ )
- ZNS-Erkrankungen wie z. B. chronische neurologische Erkrankungen, Demenz oder geistige Behinderung, psychiatrische Erkrankungen oder zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Trisomie 21

- Angeborene oder erworbene Immundefizienz wie z. B. HIV-Infektion, chronisch-entzündliche Erkrankungen unter relevanter immunsupprimierender Therapie, Z. n. Organtransplantation
- Aktive neoplastische Krankheiten

Abk: BMI: *Body-Mass-Index*, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019 (*Coronavirus Disease 2019*); HIV: Humanes Immundefizienz Virus; STIKO: ständige Impfkommission; ZNS: Zentralnervensystem

Quelle: (26)

Es ist zu berücksichtigen, dass das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf stets patientenindividuell ist und unter anderem abhängig von der Art und Ausprägung der Vorerkrankungen und dem Immunstatus ist (26). Bei mehr als 75 % der Schulkinder und Jugendlichen mit einer hospitalisierungspflichtigen SARS-CoV-2-Infektion liegt mindestens eine Grunderkrankung vor (67).

So gelten etwa Patient:innen mit mehreren chronischen Erkrankungen als stärker gefährdet für einen schweren Erkrankungsverlauf (68). Eine Eingrenzung spezifischer Risikofaktoren für schwere Verläufe ist nicht nur bei COVID-19, sondern auch bei Atemwegserkrankungen aufgrund anderer etablierter Erreger nur schwer möglich. So finden sich – analog zu den Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf – auch bei Influenza oder Pneumokokken lediglich beispielhafte Auflistungen möglicher Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf, die sich zu großen Teilen mit denen für COVID-19 überschneiden (26, 68).

Auch nach offizieller Beendigung der COVID-19-Pandemie und dem Übergang zur aktuell endemischen Krankheitslage bleibt SARS-CoV-2 – wie andere Atemwegserreger – eine Gesundheitsgefahr insbesondere für Risikogruppen. So wiesen Patient:innen mit SARS-CoV-2-Infektionen im Vergleich zu Betroffenen anderer respiratorischen Erkrankungen – wie Influenza – einen in der Vergangenheit höheren Anteil an Hospitalisierungen und Todesfällen auf (69, 70). Insbesondere bei Ungeimpften sowie bei Patient:innen mit vorbestehenden Risikofaktoren ist die Wahrscheinlichkeit für schwere Krankheitsverläufe deutlich erhöht (70, 71). Auch wenn in der Saison 2024/2025 COVID-19-Patient:innen nur einen geringen Anteil der Fälle schwerer akuter respiratorischer Infektionen in Deutschland ausmachten, bleibt der Einfluss von SARS-CoV-2 auf die Krankheitslast akuter Atemwegsinfekten laut Robert Koch-Institut (RKI) beträchtlich (3).

### **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.

### 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.*

*Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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.*

#### **Prävention von COVID-19**

Infektionsvermeidung gilt bei Kindern wie Erwachsenen als bester Schutz vor COVID-19. Ausschlaggebend sind hierbei die Umsetzung alltäglicher Hygienemaßnahmen, regelmäßiges Lüften geschlossener Räume und während Phasen starker Viruszirkulation das Tragen eines MNS von Risikogruppen (72). Aufgrund der nicht mehr standardmäßig durchgeführten Tests und asymptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen ist eine Infektionsvermeidung im Alltag kaum vollständig umsetzbar. Im Rahmen der Primärprävention zur Vermeidung schwerer Krankheitsverläufe bis hin zum Tod ist die Basisimmunität (siehe 3.2.1) von großer Bedeutung. Personen, die einer Risikogruppe angehören, sollten zusätzlich jährlich eine Impfung mit einem Impfstoff erhalten, der auf die zirkulierenden Virusvariante angepasst ist (4, 26). Trotz Auffrischimpfung und Immunisierung gemäß der STIKO-Impfempfehlungen kann es weiterhin zu Impfdurchbrüchen kommen. Der Impfschutz der Auffrischung ist zum Teil zeitlich stark begrenzt, bereits nach 90 Tagen kann die Effektivität nachlassen (73, 74). Durch die verfügbaren Impfstoffe können schwere Infektionen zwar größtenteils vermieden werden, dennoch bieten Impfungen keinen 100 %-igen Schutz. Folglich kann es auch bei geimpften Patient:innen weiterhin zu einem Ausbruch von COVID-19 kommen, insbesondere bei einer hohen Anzahl aktiver Fälle. Darüber hinaus sollte berücksichtigt werden, dass Patient:innen mit einer Immundefizienz auch nach den erfolgten 3 Antigenkontakten, die gemeinhin zum Aufbau der Basisimmunität benötigt werden, diese teilweise nicht erreichen und somit nur eine eingeschränkte Immunität vorliegt (26, 75). Kommt es trotz präventiver Maßnahmen zu COVID-19 bei pädiatrischen Patient:innen mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf, so ist eine entsprechende Behandlung wie im nächsten Abschnitt beschrieben erforderlich.

#### **Behandlung von COVID-19**

Laut der gemeinsamen Stellungnahme (Stand: Februar 2022) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) und des Berufsverbands der Kinder- und Jugendärzte wird der Einsatz verschiedener Behandlungsansätze, wie auch bei erwachsenen Patient:innen, in Abhängigkeit von Risikofaktoren, dem Infektionszeitpunkt sowie nach Schweregrad des klinischen Verlaufs begründet (59).

Die symptomatische Behandlung von COVID-19 erfolgt abhängig von den Beschwerden. Bei Fieber und Schmerzen können etablierte Medikamente wie Paracetamol oder nicht steroidale Antirheumatika eingesetzt werden (59). Insbesondere bei unkomplizierten COVID-19-Verläufen ist die symptomatische Behandlung von Patient:innen ohne weitere Risikofaktoren ausreichend (59, 76). Bei schweren Verläufen kann der Einsatz einer antiinflammatorischen Behandlung, z. B. mit Dexamethason und ggf. Tocilizumab, diskutiert werden. Die Anwendung sollte jedoch ausschließlich bei zusätzlicher Sauerstofftherapie oder Beatmung erfolgen (59, 68, 76).

Neben einer symptomatischen und/ oder antiinflammatorischen Therapie kann bei Patient:innen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln, eine antivirale Therapie mit Remdesivir oder Nirmatrelvir/Ritonavir verabreicht werden (59, 68). Remdesivir ist seit 6. Juni 2025 auch für die Behandlung von Patient:innen ab 4 Wochen einem Körpergewicht von 3 kg ohne Bedarf einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr und einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf zugelassen und erweitert damit die bestehende Zulassung für Patient:innen ab 40 kg in diesem Indikationsgebiet. Bereits vor der Indikationserweiterung wurde der frühzeitige Einsatz von Remdesivir bei Kindern unter 40 kg Körpergewicht unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses als möglich angesehen (59). Der Einsatz von virusneutralisierenden monoklonalen Antikörpern (*monoclonal Antibodies*, mAB) wird aufgrund der fehlenden Wirksamkeit gegen die momentan zirkulierenden Varianten nicht mehr empfohlen (59, 68, 77). Ziel der frühzeitigen Anwendung (innerhalb von 5-7 Tagen nach Symptombeginn) von Remdesivir oder Nirmatrelvir/Ritonavir ist die Reduktion der Wahrscheinlichkeit für schwere Krankheitsverläufe bei Patient:innen mit Risikofaktoren (59, 68, 78). Der Bedarf adäquater Therapieoptionen ist für diese vulnerablen Patient:innen sehr groß: so zeigte sich bei pädiatrischen Patient:innen mit Komorbiditäten ein wesentlich höherer intensivmedizinischer Behandlungsbedarf als bei Kindern ohne Risikofaktoren (66).

#### *Virusneutralisierende monoklonale Antikörper*

Virusneutralisierende mAB sind hochspezifisch und neutralisieren SARS-CoV-2 (79). Sie binden an spezifische Bindungsstellen des Spikeproteins des Virus, wodurch das Virus daran gehindert wird, andere Zellen zu infizieren und sich zu vermehren. So kann die Viruslast reduziert werden (68, 79). SARS-CoV-2 entwickelt sich fortwährend weiter, besonders das Spikeprotein ist häufig von Mutationen betroffen (siehe Abschnitt 3.2.1). Dadurch wird die Neutralisationsfähigkeit und folglich die Wirksamkeit der mAB gegenüber bestimmten SARS-CoV-2-Varianten deutlich reduziert (68, 80–82). Von den zugelassenen virusneutralisierenden mAB Casirivimab/Imdevimab, Sotrovimab und Tixagevimab/Cilgavimab zur Behandlung von COVID-19 ist zum aktuellen Zeitpunkt (Stand: 13. Oktober 2025) keiner mehr in Deutschland verfügbar. Entgegen dem Wirkmechanismus der mAB wirken die antiviralen Wirkstoffe Remdesivir und Nirmatrelvir/Ritonavir nicht über die Spikeproteine des Virus.

#### *Remdesivir*

Remdesivir ist ein Prodrug, welches in den infizierten Wirtszellen zu seinem aktiven Metaboliten, Remdesivir-Triphosphat, umgewandelt wird. Remdesivir-Triphosphat ahmt den

natürlichen Baustein Adenosintriphosphat nach und wird dabei bevorzugt von der viralen RNA-Polymerase des SARS-CoV-2 in die RNA eingebaut. Sobald Remdesivir-Triphosphat in das RNA-Template eingebaut wurde, kommt die Synthese der viralen RNA in der Zelle zum Erliegen. So kann die Vermehrung des Virus effektiv verhindert werden (83). Aufgrund der von den Spikeproteinen unabhängigen Wirkungsweise zeigt Remdesivir auch nach zahlreichen Virusmutationen eine hohe Effektivität gegenüber SARS-CoV-2 (84).

Die Anwendung von Remdesivir ist für pädiatrische Patient:innen (im Alter von mindestens 4 Wochen und einem Körpergewicht von mindestens 3 kg) ohne Bedarf einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr und einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf zugelassen. Pädiatrische Patient:innen ab 40 kg werden analog zur Erwachsenenpopulation behandelt: Sie erhalten an Tag 1 200 mg Remdesivir und an Tag 2 und 3 je 100 mg. Die Dosierung bei pädiatrischen Patient:innen < 40 kg erfolgt abhängig vom Körpergewicht: Sie erhalten an Tag 1 5 mg/kg Körpergewicht Remdesivir und an Tag 2 und 3 je 2,5 mg/kg Körpergewicht. Die Gabe erfolgt intravenös (i.v.) und sollte aufgrund möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich infusionsbedingter und anaphylaktischer Reaktionen, ausschließlich unter medizinischer Überwachung erfolgen (85).

#### *Nirmatrelvir/Ritonavir*

Nirmatrelvir ist ein Proteaseinhibitor, der zielgerichtet die virale Protease 3CL<sup>pro</sup> 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. Durch die Inhibition von CYP3A durch Ritonavir wird die Plasmakonzentrationen von primär über CYP3A metabolisierter Arzneimittel erhöht. Bei Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor der Verwendung erfolgen (86). Nirmatrelvir wird mit einer Dosierung von 300 mg (2 Tabletten) bei pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg bzw. 150 mg (1 Tablette) bei einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg bis < 40 kg in Kombination mit 100 mg Ritonavir alle 12 Stunden über 5 Tage oral eingenommen (86).

Entgegen dem Spike-basierten Wirkmechanismus der mAB zeigt Nirmatrelvir/Ritonavir eine nachgewiesene gute Wirksamkeit unabhängig von der vorherrschenden Virusvariante, so z. B. auch bei verschiedenen Omikron-Subvarianten und Rekombinanten. Die 3CL<sup>pro</sup> ist innerhalb der Familie der Coronaviren hochkonserviert, strukturelle Veränderungen können die Funktion der Protease und damit die Replikationsfähigkeit des Virus erheblich beeinträchtigen (87, 88). Bisher wurde im klinischen Alltag noch keine Resistenz von SARS-CoV-2 gegenüber Nirmatrelvir beschrieben (89, 90). Besonders hervorzuheben ist die in der Indikation erstmals verfügbare orale Applikationsform, die eine ambulante Therapie ermöglicht. Es ist somit keine invasive Verabreichung mehr erforderlich, für die ein stationärer Aufenthalt mit engmaschiger Kontrolle notwendig ist. (91). Die WHO spricht eine klare Präferenz für Nirmatrelvir/Ritonavir gegenüber anderen Wirkstoffen für Patient:innen aufgrund der simpleren Anwendbarkeit aus (92). Die Patient:innen können im Gegensatz zu den bisher im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen somit erstmals ambulant zuhause therapiert werden.

### ***Therapeutischer Bedarf***

Mit Nirmatrelvir/Ritonavir vergrößert sich das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten für pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht  $\geq 20$  kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Neben dem i.v. 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.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Infektionen mit SARS-CoV-2 sind gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) § 7 Abs. 1 Nr. 44a bei direktem oder indirektem Nachweis zu melden, wenn der Nachweis auf eine akute Infektion hinweist (93). Das RKI als zentrale Stelle der Bundesregierung zur Krankheitsüberwachung und -prävention veröffentlicht in regelmäßigen Abständen die Infektionszahlen in Deutschland. Im Rahmen des Wochenberichts zu akuten respiratorischen Erkrankungen (ARE-Wochenbericht) erfolgt eine zusammenfassende Darstellung der Infektionszahlen in der Gesamtbevölkerung. Eine spezifische Abfrage der gemeldeten Infektionszahlen, die an das RKI übermittelt wurden, ist über das Portal [SurvStat@RKI2.0](mailto:SurvStat@RKI2.0) möglich. Im Folgenden werden alle gemeldeten Infektionen unabhängig von ihrer Falldefinitions-kategorie betrachtet und als COVID-19-Fälle bezeichnet.

Die wöchentlichen Inzidenzen basieren auf dem Meldedatum und werden pro 100.000 Einwohner angegeben. Dieses entspricht dem Zeitpunkt, an dem das lokale Gesundheitsamt offiziell Kenntnis über den Erkrankungsfall erlangt hat. Die für die Berechnung der Inzidenzen verwendeten Bevölkerungszahlen von [SurvStat@RKI2.0](mailto:SurvStat@RKI2.0) entstammen dem statistischen Bundesamt und werden regelmäßig aktualisiert. Abbildung 3-4 zeigt die Entwicklung der wöchentlichen Inzidenz der 6–17-Jährigen, gemessen pro 100.000 Einwohner seit Beginn des Infektionsgeschehens in Deutschland (Meldewoche [MW] 08/2020 bis MW 41/2025) (94, 95). Es zeigen sich mehrere Infektionswellen im zeitlichen Verlauf mit teils erheblichem Anstieg der Inzidenz. Gleichzeitig ist erkenntlich, dass seit Anfang 2023 kein größerer Anstieg der Inzidenz mehr zu verzeichnen ist.

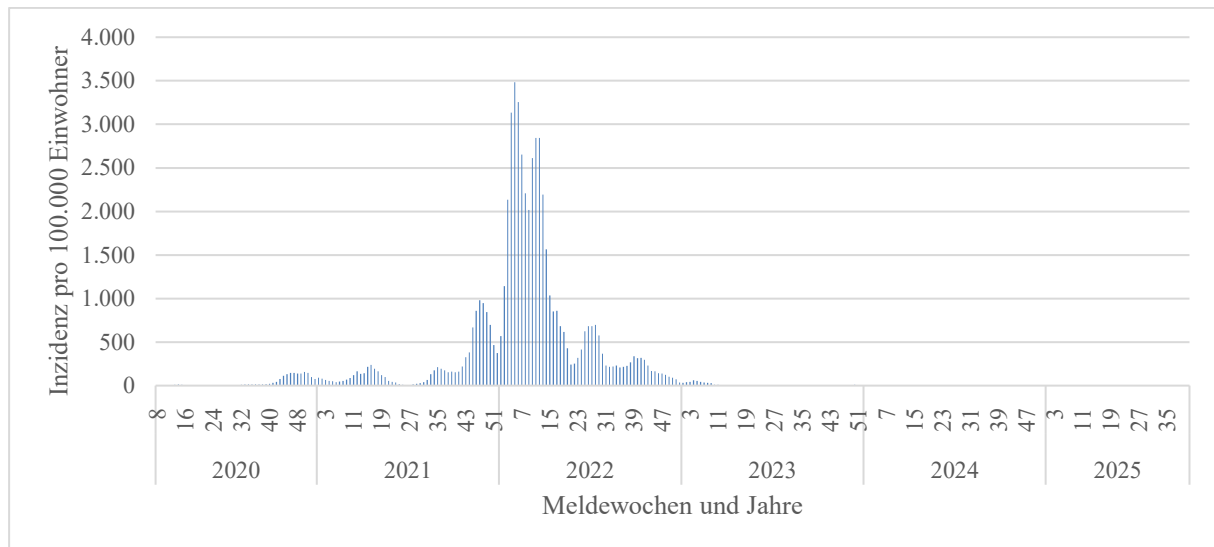


Abbildung 3-4: Inzidenz der gemeldeten COVID-19-Fälle bei 6–17-Jährigen pro 100.000 Einwohner von 2020 bis 2025

Dargestellt werden nur Fälle ab Meldewoche 08/2020, da zu vorherigen Zeitpunkten keine Meldungen für die 6-17-jährigen Patient:innen verfügbar waren.

Quelle: (94), basierend auf (95)

Bei der Betrachtung zeigen sich mehrere Peaks der wöchentlichen Inzidenzen in Abwechslung mit Phasen geringerer Infektionsraten. Obwohl die Infektionsraten in Wellen verlaufen, scheint es keine eindeutige Saisonalität in den Wintermonaten zu geben, es kann jederzeit zu einer erhöhten SARS-CoV-2-Aktivität kommen. Es sollte jedoch stets berücksichtigt werden, dass die berichteten Inzidenzen abhängig sind von der jeweiligen Testempfehlung, welche im Verlauf der Pandemie mehrfach angepasst wurden (17).

So zeigen sich zu Beginn der Virusinfektionen im ersten Halbjahr 2020 geringe Inzidenzen von maximal 12,53/100.000 in MW 14/2020 bei den 6–17-Jährigen (94, 95). Während dieser Zeit waren die Testkapazitäten noch relativ gering und es dominierte der SARS-CoV-2-Wildtyp mit einer geringeren Infektiosität (96).

In der zweiten Jahreshälfte 2020 bis zum Frühjahr 2021 wurde ein deutlicher Anstieg der Inzidenzen beobachtet, sodass in MW 13/2021 eine Inzidenz von 586,80/100.000 bei den 6-17-Jährigen verzeichnet wurde (94, 95). Diese erhöhten Infektionsraten werden auf die ab Anfang 2021 dominierende, leichter übertragbare und virulentere Variante Alpha zurückgeführt. Gegenüber dem Wildtyp, von dem Kinder weniger betroffen waren als Erwachsene, wurde ab der Alpha-Variante eine Infektiosität und Ansteckung erreicht, die mit der von Erwachsenen vergleichbar ist (4, 34, 35).

Zum Frühjahr 2021 flachten die Inzidenzen immer weiter ab, bis zu einem Tiefstwert von 91,66/100.000 bei den 6–17-Jährigen in MW 24/2021 (94, 95). Doch bereits ab Mitte des Jahres kam es zu drastischen Anstiegen mit einem Höchstwert der Inzidenz von 3.484,57/100.000 bei den 6–17-Jährigen in MW 05/2022 (94, 95). Dieser explosionsartige Anstieg wird vorrangig auf die zu diesem Zeitpunkt dominierende Delta-Variante zurückgeführt, die mit einer erhöhten

Übertragbarkeit und gesteigerten Virulenz einherging (4, 44). Seit 2022 dominieren verschiedene Omikron-Varianten, deren Übertragbarkeit gegenüber der Delta-Variante bei immunisierten Personen höher ist. Der Schweregrad des Infektionsverlaufs ist hingegen meist geringer (4). Die bei Omikron-Varianten vorliegenden geringeren Infektionszahlen werden auf die höheren Impfquoten sowie auf die durch Infektionen erworbene Immunität der Bevölkerung zurückgeführt (97). Jedoch sollte berücksichtigt werden, dass mit Auslaufen der Corona-Schutzmaßnahmen ab März 2023 keine Testpflicht mehr in Gesundheits- und Pflegeeinrichtungen bestand und zuvor ab dem 1. Juli 2022 Bürgertests bei asymptomatischen Personen nicht mehr kostenfrei verfügbar waren (18, 98). Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Gesetzesänderungen zu einer geringeren Testquote führten.

Bis heute (Stand: Oktober 2025) dominieren verschiedene Omikron-Varianten inklusive rekombinanter Sublinien wie XFG, diese gelten jedoch nicht als besorgniserregend. Die im Jahr 2025 bisher am höchsten berichtete Inzidenz liegt 1,25/100.000 bei den 6–17-Jährigen in MW 05/2025 (44, 77, 94, 95).

Basierend auf den gemeldeten wöchentlichen Inzidenzen der 6–17-Jährigen pro 100.000 Einwohner wurde anhand der zuvor beschriebenen Daten von SurvStat@RKI2.0 für die Jahre 2021 bis 2025 jeweils der Mittelwert der 7-Tages-Inzidenz der einzelnen Jahre berechnet (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Angaben zur Prävalenz und durchschnittlichen 7-Tages-Inzidenz der Jahre 2021 bis 2025 der 6–17-Jährigen

<b>Jahr</b>	<b>Inzidenz/100.000 Einwohner</b>	<b>Prävalenz<sup>b</sup></b>
<b>2021</b>	208,67	Es können keine Angaben gemacht werden.
<b>2022</b>	890,94	Es können keine Angaben gemacht werden.
<b>2023</b>	9,46	Es können keine Angaben gemacht werden.
<b>2024</b>	1,44	Es können keine Angaben gemacht werden.
<b>2025<sup>a</sup></b>	0,46	Es können keine Angaben gemacht werden.
a: Die durchschnittliche 7-Tages-Inzidenz im Jahr 2025 umfasst MW 1 bis MW 41. b: Auf die Darstellung von Prävalenzen von SARS-CoV-2-Infektionen wird verzichtet, da derzeit keine validen Quellen vorliegen. Quelle: (94), basierend auf (95)		

Von der Darstellung von Prävalenzen von SARS-CoV-2-Infektionen wird im vorliegenden Dossier Abstand genommen. Valide Quellen zur Bestimmung von Prävalenzen liegen derzeit nicht vor (siehe Tabelle 3-2), jedoch ist das Ausmaß der Erkrankung anhand der Neuinfektionen gut einzuschätzen. Wie aus der Beschreibung der Inzidenz hervorgeht, ist seit ca. 2 Jahren ein deutliches Abflachen der SARS-Cov-2-Infektionen in Deutschland zu verzeichnen. Die Gründe für den Rückgang sind mannigfaltig und reichen von der Immunität der Bevölkerung (durch

Impfungen oder durchgemachte Infektionen) bis hin zur Änderung der Infektiosität und Virulenz der vorherrschenden Virusvarianten. Auch kontaktbeschränkende Maßnahmen können einen großen Einfluss auf die Ausbreitung der Erkrankung haben.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-3: 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 Gesamtpopulation	50–260	43–228
Teilpopulation a) <sup>a</sup>	23–73	20–64
Teilpopulation b) <sup>b</sup>	27–187	23–164
a: Teilpopulation 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. b: Teilpopulation 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. GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (99)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden

*können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.*

Seit Beginn der Coronapandemie im Jahr 2020 zeigt sich, abhängig von verschiedenen Faktoren, ein dynamisches Infektionsgeschehen (siehe Abschnitt 3.2.3). Daher ist eine zuverlässige Schätzung der zukünftigen Infektionszahlen nicht möglich. Die folgenden Angaben sind mit Unsicherheiten behaftet und basieren auf den aktuellen Infektionszahlen (Stand: MW 41/2025).

### **Zielpopulation**

Nirmatrelvir/Ritonavir ist indiziert zur Behandlung pädiatrischer Patient:innen ab 6 bis  $\leq 17$  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.

Es liegen keine Quellen vor, aus denen die Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation hervorgeht. Daher wurde zur Abschätzung der Patientenpopulation ein stufenweises Berechnungsverfahren gewählt. Das Vorgehen ist angelehnt an das Vorgehen bei Remdesivir (100) und in Abbildung 3-5 dargestellt.

Wie in Abschnitt 3.1 erläutert, ist aus Sicht von Pfizer Remdesivir die geeignete zVT für die Gesamtpopulation. Daher werden in Ergänzung zu den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen zusätzlich Angaben zur Größe der Gesamtpopulation gemacht.

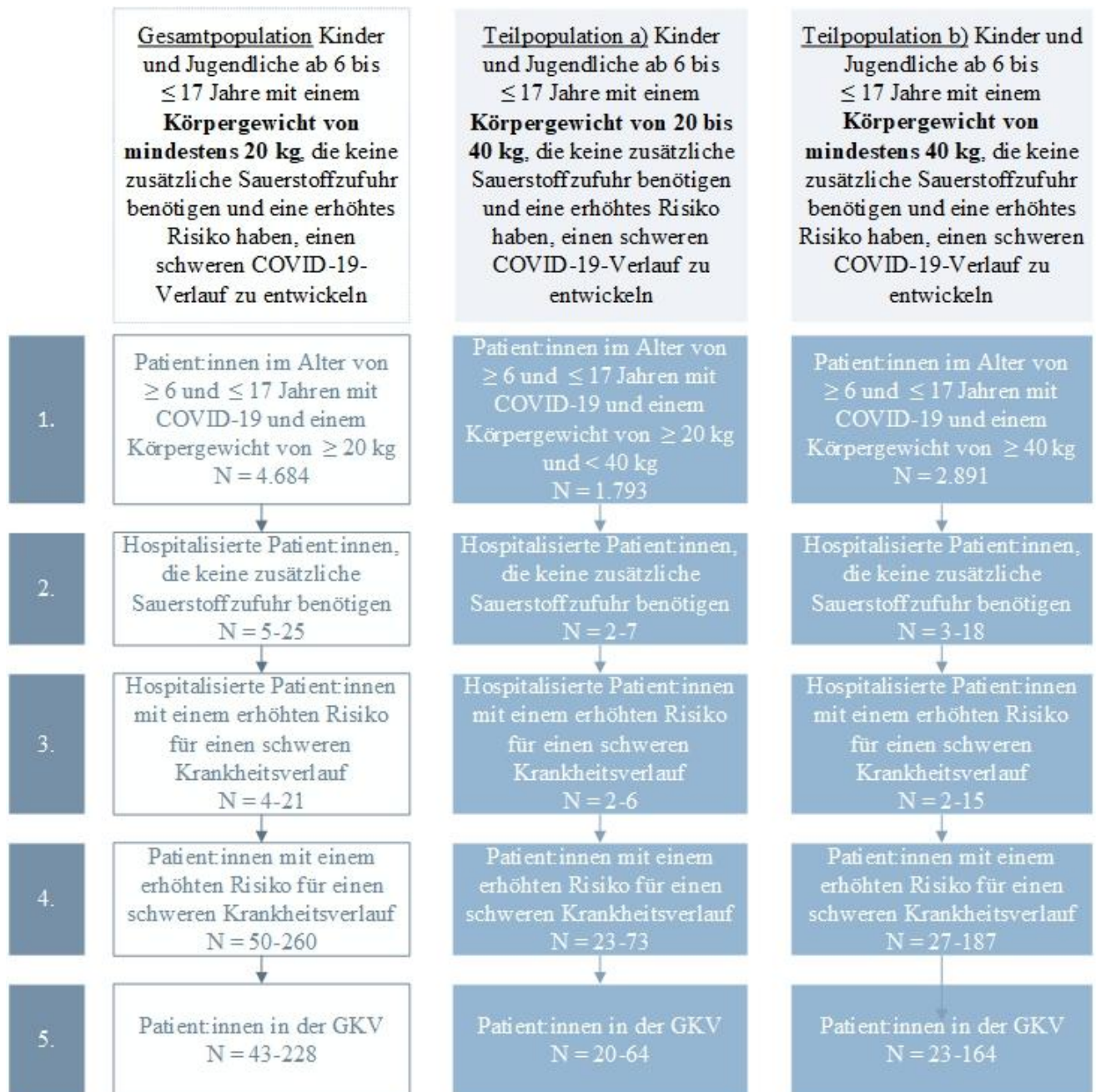


Abbildung 3-5: Vorgehen der Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; N: Anzahl

Es ist zu beachten, dass im Folgenden für die jeweiligen Berechnungsschritte die gerundeten Werte angegeben werden, die Berechnung jedoch mit den exakten (ungerundeten) Werten durchgeführt wurde.

### Schritt 1: Anzahl der Patient:innen $\geq 6$ bis $\leq 17$ Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von $\geq 20$ kg

Die Anzahl der COVID-19-Fälle im Alter ab 6 bis  $\leq 17$  Jahren wurde über das RKI Portal SurvStat@RKI2.0 abgefragt. Dabei wurden die Merkmale „Meldewoche“ und „Altersgruppierung: 1-Jahresintervalle“ ausgewählt. Die Abfrage wurde jeweils für das Jahr 2024 und 2025 durchgeführt. Daraufhin wurden Inzidenzen der vergangenen 52 Wochen (MW 42/2024-MW 41/2025) nach Altersjahren addiert, um den aktuellen Stand abzubilden. In Summe ergeben sich aus diesem Vorgehen 4.799 pädiatrische Patient:innen (99).

Da Nirmatrelvir/Ritonavir erst ab einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg zugelassen ist, wurde anhand der Perzentilkurven der Studie für die Gesundheit der Kinder und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS) abgeschätzt, wie groß der Anteil der Patient:innen in den jeweiligen Altersstufen ist, die dieses Kriterium erfüllen. Zudem wurde berücksichtigt, wie hoch der Anteil der Kinder je Altersstufe in etwa ist, die ein Körpergewicht von  $< 40$  kg und  $\geq 40$  kg aufweisen (101). Die jeweiligen Anteilswerte können Tabelle 3-4 entnommen werden.

Tabelle 3-4: Anteilswerte der Patient:innen nach Körpergewichtsgrenze (20 kg und 40 kg)

Alter in Jahren	Anteil der Patient:innen mit einem Körpergewicht $\geq 20$ kg	Anteil der Patient:innen mit einem Körpergewicht $< 40$ kg	Anteil der Patient:innen mit einem Körpergewicht $\geq 40$ kg
6	75 %	100 %	0 %
7	90 %	100 %	0 %
8	100 %	97 %	3 %
9	100 %	90 %	10 %
10	100 %	75 %	25 %
11	100 %	50 %	50 %
12	100 %	25 %	75 %
13	100 %	10 %	90 %
14	100 %	3 %	97 %
15	100 %	0 %	100 %
16	100 %	0 %	100 %
17	100 %	0 %	100 %

kg: Kilogramm  
Quelle: (101)

Die entsprechenden Anteilswerte wurden mit der jeweiligen Anzahl gemeldeter COVID-19-Fälle im jeweiligen Alter multipliziert. So ergeben sich für die beiden Teilpopulationen folgende Patientenzahlen:

***Teilpopulation a: Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter ab 6 Jahren bis ≤ 17 Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von ≥ 20 kg und < 40 kg***

Unter Berücksichtigung der Anteilswerte der Kinder mit einem Körpergewicht von ≥ 20 kg sowie der Anteilswerte der Kinder mit einem Körpergewicht von < 40 kg (siehe Tabelle 3-4) ergeben sich aus den Daten des RKI in Summe **1.793 Patient:innen** mit COVID-19 ab einem Alter von 6 Jahren.

***Teilpopulation b: Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter ab 6 Jahren bis ≤ 17 Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von ≥ 40 kg***

Unter Berücksichtigung der Anteilswerte der Patient:innen mit einem Körpergewicht > 40 kg (siehe Tabelle 3-4) ergeben sich aus den Daten des RKI in Summe **2.891 Patient:innen** mit COVID-19.

***Gesamtpopulation: Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren bis ≤ 17 Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von ≥ 20 kg***

Für die Gesamtpopulation ergibt sich eine Größe von  $1.793+2.891=4.684$  **Patient:innen** (99).

**Schritt 2: Anzahl der hospitalisierten Patient:innen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen**

Die Zulassung von Nirmatrelvir/Ritonavir bei pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren ist begrenzt auf Betroffene, die ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Um diesen Anteil der Patient:innen abzubilden, wird zunächst die Hospitalisierungsrate herangezogen. Aufgrund des dynamischen Infektionsgeschehens wird für den Anteil der hospitalisierten Patient:innen eine Spanne angegeben, um Unsicherheiten in der Herleitung der Population abzubilden.

***Untergrenze der hospitalisierten Patient:innen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen***

Als Untergrenze für den Anteil hospitalisierter pädiatrischer Patient:innen wird die Publikation von Doenhardt et al. (2024) herangezogen. Darin werden die Hospitalisierungen von Kindern und Jugendlichen im Zeitraum von 13. September 2022 bis 31. März 2023 abgebildet. Gemeldet wurden die Daten von Krankenhäusern mit einer Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin an die DGPI. Über den Beobachtungszeitraum übermittelten im Schnitt 10,9 % der Krankenhäuser in Deutschland Daten an die DGPI (57). Des Weiteren werden in der Publikation die Patient:innen dargestellt, die auf einer Intensivstation behandelt werden mussten, sowie der Anteil Beatmungspflichtiger auf der Intensivstation (63,3 %). Da die Zielpopulation von Nirmatrelvir/Ritonavir ausschließlich Patient:innen ohne Bedarf einer zusätzlichen Sauerstoffzufuhr umfasst, wird der Anteil von 36,7 % (100 %-63,3 %) intensivmedizinisch betreuter Patient:innen ohne Beatmung auf die Anzahl der Patient:innen auf der Intensivstation angewendet.

Aus den KIGGS-Daten geht hervor, dass ein medianes Körpergewicht von 40 kg in einem Alter von 11 Jahren erreicht wird (Tabelle 3-4). Im Folgenden wird deshalb ein Alter von 11 Jahren als Cut-Off für die Gewichtsgrenze von 40 kg als angemessen angesehen.

In der oben erwähnten Publikation von Doenhardt et al. (2024) werden Angaben zu den Hospitalisierungen getrennt für 5–11-Jährige und für 12–18-Jährige gemacht (57). Die Populationen werden als hinreichend ähnlich bezüglich der Alters- bzw. Gewichtsspannen angesehen wie die im vorliegenden Anwendungsgebiet dargestellten Patientenpopulationen. Die Angaben der Publikation zu den 5–11-Jährigen werden deshalb auf Teilpopulation a) und die Angaben der 12–18-Jährigen auf Teilpopulation b) angewendet.

*Teilpopulation a) Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 6 bis  $\leq 17$  Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg und  $< 40$  kg*

In der genannten Publikation werden 22 Hospitalisierungen bei den 5–11-jährigen Patient:innen berichtet. Zusätzlich wurden 3 Patient:innen auf der Intensivstation behandelt. Unter Verwendung des Prozentsatzes von 36,7 % für den Anteil intensivmedizinisch betreuter Patient:innen ohne Beatmung ergeben sich somit 23 Patient:innen im Alter von 5–11 Jahren ( $22+0,367*3=23$ ), die im Krankenhaus ohne Sauerstoffzufuhr behandelt wurden.

Da nicht alle Krankenhäuser mit einer Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin Daten an die DGPI gemeldet hatten, sondern lediglich im Schnitt ca. 10,9 % der Krankenhäuser, werden diese 23 Patient:innen auf Deutschland hochgerechnet. Daraus resultieren gerundet 212 Patient:innen im Alter von 5–11 Jahren, die entweder neu hospitalisiert wurden oder nicht beatmungspflichtig auf der Intensivstation betreut wurden ( $23/0,109=212$ ).

Zur Berechnung des Anteils der Hospitalisierten an allen COVID-19-Fällen in der Altersgruppe im vorliegenden Zeitraum wurde nun die Anzahl der Infizierten im Alter von 5–11 Jahren über den gleichen Erhebungszeitraum von MW 37/2022–MW 13/2023 (12. September 2022–02. April 2023) über [SurvStat@RKI2.0](mailto:SurvStat@RKI2.0) identifiziert. Aus dieser Abfrage resultieren 169.808 Infizierte.

Somit liegt der Anteil hospitalisierter pädiatrischer Patient:innen im Alter von 5–11 Jahren ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf bei 0,12 % ( $212/169.808=0,12$  %). Angerechnet auf die in Schritt 1 ermittelten Infektionszahlen der Patient:innen mit einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg bis  $< 40$  kg ergibt sich eine Untergrenze von **2 hospitalisierten Patient:innen**.

*Teilpopulation b) Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 6 bis  $\leq 17$  Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg*

Für die Population der 12–18-Jährigen werden 21 Hospitalisierungen sowie 5 intensivpflichtige Behandlungsfälle berichtet (57). Unter Verwendung des Prozentsatzes von 36,7 % für den Anteil intensivmedizinisch betreuter Patient:innen ohne Beatmung, ergeben sich somit insgesamt 23 Patient:innen im Alter von 12–18 Jahren ( $21+0,367*5=23$ ), die im Krankenhaus ohne Sauerstoffzufuhr behandelt wurden.

Hochgerechnet auf alle Krankenhäuser mit einer Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin resultieren gerundet 209 Patient:innen im Alter von 12–18 Jahren, die entweder neu hospitalisiert wurden oder nicht beatmungspflichtig auf der Intensivstation betreut wurden ( $23/0,109=209$ ).

Zur Berechnung des Anteils der Hospitalisierten an allen COVID-19-Fällen in der Altersgruppe im vorliegenden Zeitraum wurde auch hier die Anzahl der Infizierten im Alter von 12–18 Jahren über den gleichen Erhebungszeitraum von MW 37/2022–MW 13/2023 (12. September 2022–02. April 2023) über SurvStat@RKI2.0 identifiziert. Aus dieser Abfrage resultieren 234.800 Infizierte (99).

Somit liegt der Anteil hospitalisierter pädiatrischer Patient:innen im Alter von 12–18 Jahren ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf bei 0,09 % ( $209/234.800 = 0,0009$ ). Angerechnet auf die in Schritt 1 ermittelten Infektionszahlen der Patient:innen mit einem Körpergewicht von  $> 40$  kg ergibt sich eine Anzahl von **3 Patient:innen**.

*Gesamtpopulation: Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 6 bis  $\leq 17$  Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg*

Für die Gesamtpopulation ergibt sich eine Größe von  $2+3=5$  **Patient:innen**.

In einer Publikation von Dreßen et al. (2025) werden – gegenüber der herangezogenen Publikation von Doenhardt et al. (2024) – aktuellere Angaben zur Hospitalisierung pädiatrischer Patient:innen gemacht. Die Zahlen decken den Zeitraum von Herbst/Winter 2023/2024 ab (102). Es wird im vorliegenden Dossier bewusst auf eine Darstellung dieser Daten verzichtet, da für die zur Berechnung der Hospitalisierungsraten benötigten Infektionszahlen, die über SurvStat vom RKI bezogen werden, von einem starken Underreporting ausgegangen wird. Die Zahlen werden als nicht zuverlässig zur Abbildung des tatsächlichen Infektionsgeschehens beurteilt. Grund hierfür ist die stark reduzierte Testintensität und geänderte Teststrategie. So kam es in dem entsprechenden Zeitraum zu erheblichen Einschränkungen der Kostenübernahme für PCR-Tests. Die Tests wurden primär nur noch bei schwerwiegenden Symptomen, bei Vorliegen von Risikofaktoren oder in bestimmten vulnerablen Settings (z. B. Krankenhäuser, Pflegeheime) durchgeführt (103). Dadurch ist davon auszugehen, dass Personen mit milden Symptomen oder asymptomatischen Verläufen keinen Arzt aufsuchten und keine meldepflichtigen PCR-Tests mehr durchführten, deren positive Ergebnisse in die RKI-Statistik einfließen. Das RKI selbst führt die Abhängigkeit der Fallzahlen von der Testintensität an (72, 104).

### ***Obergrenze der hospitalisierten Patient:innen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen***

Als Obergrenze werden die Hospitalisierungen zu Beginn der Pandemie herangezogen (Zeitraum von 01. März 2020 bis Anfang Dezember 2021) (105). Diese Publikation wurde gewählt, da zu diesem Zeitpunkt andere Virusvarianten als die Omikron-Varianten – vorwiegend der Wildtyp, die Varianten Alpha und Delta – vorherrschten (44). Außerdem wird der Pandemiebeginn abgebildet, sodass von einer geringeren Immunität der Bevölkerung und somit höheren Infektionszahlen ausgegangen wird. In der Publikation wurden die Hospitalisierungszahlen für die Altersgruppen der 5–11 sowie 12–17-Jährigen angegeben. Analog zum Vorgehen im vorangegangenen Schritt der Berechnung der Untergrenze, werden die Werte der 5–11-Jährigen für Teilpopulation a) verwendet, und die Werte der 12–17-Jährigen werden auf Teilpopulation b) angewendet.

*Teilpopulation a) Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 6 bis  $\leq 17$  Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg und  $< 40$  kg*

Das RKI berichtet von 2.326 Patient:innen im Alter von 5–11 Jahren, die hospitalisiert werden mussten. Es wird außerdem angegeben, dass 528.569 gemeldete COVID-19 Fälle in der Altersgruppe gemeldet wurden (105). Aus diesen Angaben resultiert ein Anteil von 0,44 % hospitalisierter 5–11-Jähriger an allen Erkrankten der Altersgruppe (2.325/528.569). Um der Anforderung der Zielpopulation gerecht zu werden, dass lediglich Patient:innen ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf behandelt werden sollen, wird der Anteil Beatmungspflichtiger herausgerechnet. Anhand der Zahlen einer weiteren Publikation zur Epidemiologie von COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen konnte ein Anteil an hospitalisierten Patient:innen ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf von 89,75 % berechnet werden (97). Multipliziert man nun die Angaben der beiden angeführten Publikationen so ergibt sich ein Anteil von 0,39 % hospitalisierten 5–11-jähriger Patient:innen ( $0,0044 \cdot 0,8975 = 0,0039$ ) ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf. Angerechnet auf die in Schritt 1 ermittelten Infektionszahlen resultieren daraus **7 Patient:innen** ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 20-40 kg.

*Teilpopulation b) Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 6 bis  $\leq 17$  Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg*

Für die 12–17-Jährigen berichtet das RKI in seiner Publikation von 3.259 hospitalisierten Patient:innen. Zudem wird angegeben, dass 464.376 Fälle einer COVID-19-Erkrankung im gleichen Zeitraum bei der Altersgruppe vorlagen. Daraus ergibt sich ein Hospitalisierungsanteil an den Erkrankten 12–17-Jährigen von 0,70 % ( $3.259/464.376$ ). Unter Berücksichtigung des Anteils der Patient:innen ohne Sauerstoffbedarf an den Hospitalisierten (siehe Teilpopulation a) von 89,75 % (97), ergibt sich ein Prozentsatz von 0,63 % hospitalisierter 12–17-jähriger Patient:innen ohne den Bedarf von zusätzlichem Sauerstoff. Angerechnet auf die in Schritt 1 ermittelten Infektionszahlen, ergeben sich so **18 Patient:innen** ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von  $> 40$  kg.

*Gesamtpopulation: Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 6 bis  $\leq 17$  Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg*

Für die Gesamtpopulation ergibt sich eine Größe von  $7+18=25$  **Patient:innen**.

### ***Zusammenfassung der Patientenzahlen – Schritt 2***

Für die beiden Teilpopulationen ergeben sich somit folgende Patientenzahlen für hospitalisierte Patient:innen ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf:

Teilpopulation a): **2–7 Patient:innen**

Teilpopulation b) **3–18 Patient:innen**

Für die Gesamtpopulation ergeben sich somit folgende Patientenzahlen für hospitalisierte Patient:innen ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf:

Gesamtpopulation: **5–25 Patient:innen**

**Schritt 3: Anzahl hospitalisierter Patient:innen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf**

Nicht bei allen hospitalisierten Patient:innen liegt ein Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf vor. Um den Anteil von Patient:innen mit einem Risikofaktor zu erhalten, werden Daten einer Beobachtungsstudie aus Deutschland herangezogen, in der die Hospitalisierungen im Zeitraum von April 2020 bis Oktober 2022 betrachtet wurden. Von den  $\geq 1$  bis  $< 18$ -Jährigen hospitalisierten Patient:innen wiesen demnach 82,1 % ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf auf (106).

***Teilpopulation a) Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 6 bis  $\leq 17$  Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg und  $< 40$  kg***

Wird der Anteil von 82,1 % auf die Patientenzahl aus Schritt 2 angerechnet, ergibt sich für Teilpopulation a) eine Anzahl von **2–6 hospitalisierten Patient:innen** ab einem Alter von 6 Jahren, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen.

***Teilpopulation b) Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 6 bis  $\leq 17$  Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg***

Wird der Anteil von 82,1 % auf die Patientenzahl aus Schritt 2 angerechnet, ergibt sich für Teilpopulation b) eine Anzahl von **2–15 hospitalisierten Patient:innen** ab einem Alter von 6 Jahren, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen.

***Gesamtpopulation: Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 6 bis  $\leq 17$  Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg***

Für die Gesamtpopulation ergibt sich eine Größe von (2+2=4 und 6+15=21) **4-21 hospitalisierten Patient:innen**.

**Schritt 4: Anzahl an Patient:innen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf**

Zusätzlich zu den oben genannten hospitalisierten Patient:innen müssen pädiatrische Patient:innen berücksichtigt werden, die zwar nicht hospitalisiert sind, aber trotzdem ein hohes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Dafür wird angenommen, dass die in Schritt 3 hergeleitete Anzahl an hospitalisierten Patient:innen demjenigen Teil der Patient:innen in der Zielpopulation entsprechen, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf aufweisen und im Laufe der Erkrankung hospitalisiert werden. Aus Studien in der Indikation bei Erwachsenen ergibt sich aus den jeweiligen Placebo-Armen ein gewichteter Mittelwert von 7,98 % der Patient:innen auf die dies zutrifft (107–109). Zur Berechnung der gesamten Population wird nun die in Schritt 3 ermittelte Anzahl der Patient:innen mit dem Kehrwert von 7,98 % multipliziert (99).

***Teilpopulation a) Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren bis  $\leq 17$  Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg und  $< 40$  kg***

Mit den in Schritt 3 berechneten 2–8 hospitalisierten Patient:innen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf ergibt sich für Teilpopulation a) eine Gesamtheit von **23–73 Patient:innen** mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf.

***Teilpopulation b) Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren bis  $\leq 17$  Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg***

Basierend auf den in Schritt 3 ermittelten 3-21 hospitalisierten Patient:innen ergibt sich für Teilpopulation b) eine Gesamtheit von **27–187 Patient:innen** mit einem erhöhten Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf.

***Gesamtpopulation: Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren bis  $\leq 17$  Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg***

Für die Gesamtpopulation ergibt sich eine Größe von (23+27=50 und 73+187=260) **50-260 Patient:innen**.

**Schritt 5: Anzahl der Patient:innen der gesetzlichen Krankenversicherung**

Unter Berücksichtigung des Bevölkerungsstandes von 84.669.326 in Deutschland zum 31. Dezember 2023 (110) und der Anzahl der Personen in der gesetzlichen Krankenversicherung von 74.257.000 (Stand: August 2024) (111) ergibt sich ein Anteil gesetzlich Krankensicherter von 87,7 %. Für die beiden Teilpopulationen resultieren so:

***Teilpopulation a) Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren bis  $\leq 17$  Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg und  $< 40$  kg***

Für Teilpopulation a) ergibt sich eine Größe von **20–64 Patient:innen**.

***Teilpopulation b) Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren bis  $\leq 17$  Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg***

Für Teilpopulation b) ergibt sich eine Größe von **23–164 Patient:innen**.

***Gesamtpopulation: Anzahl der Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren bis  $\leq 17$  Jahre mit COVID-19 und einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg***

Für die Gesamtpopulation ergibt sich eine Größe von (20+23=43 und 64+164=228) **43-228 Patient:innen** (99).

**Einordnung der Patientenzahlen**

Als einziger antiviraler Wirkstoff neben Nirmatrelvir/Ritonavir steht Remdesivir zur Verfügung. Remdesivir ist unter anderem zugelassen für pädiatrische Patient:innen (im Alter von mindestens 4 Wochen und mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat im Rahmen der initialen Erstellung des Nutzendossiers (Population der bis unter 18-Jährigen mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) angegeben, dass die Patientenpopulation nicht

berechenbar sei (112). Eine Herleitung der Patientenpopulation wurde nachgereicht. Darin wird eine Zielpopulation in der GKV von 2.688–14.210 pädiatrischen Patient:innen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf berichtet. Diese Zahlen weichen deutlich von der hier berichteten Anzahl pädiatrischer Patient:innen ab. Ein wesentlicher Grund hierfür ist die geringere Anzahl an berichteten Neuinfektionen. Bei der Herleitung der Patientenzahlen von Remdesivir wurden für den Zeitraum von Januar 2023 bis Dezember 2023 mit etwa 60.000 Neuinfektionen gerechnet. Aktuell berichtete Infektionszahlen liegen bei etwa einem Zehntel davon. Hier ist jedoch anzumerken, dass das Wegfallen der Testpflicht und das Aufheben der Corona-Schutzmaßnahmen möglicherweise dazu geführt haben, dass sich weniger Personen testen lassen und somit auch weniger positive Fälle gemeldet werden (siehe Abschnitt 3.2.3). Es ist demnach von einer Unterschätzung der berichteten Neuinfektionen in der vorliegenden Herleitung der Patientenzahlen auszugehen, die jedoch nicht weiter beziffert werden kann.

Ein weiterer Grund für die Abweichung der Patientenzahlen ist die zugrunde gelegte Hospitalisierungsrate. Im Remdesivir-Verfahren aus dem Jahr 2023 wurde hierzu der Anteil der hospitalisierten 5– bis 14-Jährigen an allen hospitalisierten Personen (unabhängig vom Alter) berechnet. Der verwendete Nenner bezieht sich somit auf eine andere Population, da so der Anteil der 5– bis 14-Jährigen hospitalisierten Patient:innen an allen hospitalisierten Patient:innen berechnet wurde, anstatt in der Altersgruppe (100). Im Gegensatz dazu wurde im vorliegenden Dossier zu Nirmatrelvir/Ritonavir die Anzahl hospitalisierter Kinder ins Verhältnis zur Anzahl infizierter Kinder derselben Altersgruppe und desselben Zeitraums gesetzt.

Darüber hinaus gibt es Unterschiede in der Immunität der Bevölkerung bezüglich der Zeitpunkte der Dossiereinreichungen. Selbst bei gleichbleibendem Risiko für einen schweren Verlauf über alle SARS-CoV-2-Varianten hinweg ist davon auszugehen, dass durch die erfolgte Immunität der Bevölkerung (durch Impfungen und Infektionen) ein schwerer Verlauf derzeit weniger häufig ist als dies noch vor 3 Jahren der Fall war. Eine Quantifizierung des Unterschieds der Bevölkerungsimmunisierung von heute im Vergleich zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung von Remdesivir ist jedoch nicht möglich, da keine entsprechenden Quellen identifiziert werden konnten.

Es ist außerdem anzunehmen, dass aufgrund der aktuell endemischen Lage und den mildereren Krankheitsverläufen unter der vorherrschenden Virusvariante XFG (siehe Abschnitt 3.2.1) weniger Testungen auf SARS-CoV-2 durchgeführt werden. Das betrifft insbesondere asymptomatische oder leicht erkrankte Personen, die seltener ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Gleichzeitig ist davon auszugehen, dass schwerer erkrankte Patient:innen sowie Personen mit komplexen Risikofaktoren häufiger medizinisch erfasst werden. Folglich unterschätzen die gemeldeten Infektionszahlen vermutlich das tatsächliche Infektionsgeschehen.

Außerdem wird angenommen, dass die Hospitalisierungsrate überschätzt ist, da schwer erkrankte und hospitalisierte Patient:innen (Zähler) zwar gemeldet werden, die Zahl der COVID-19-Infizierten im Nenner aber vermutlich unterschätzt ist.

Für die mAB Casirivimab/Imdevimab, Sotrovimab und Tixagevimab/Cilgavimab zur Behandlung von COVID-19 liegen ebenfalls Nutzendossiers vor, die Anwendungsgebiete umfassen jedoch Jugendliche (ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) und erwachsene Patient:innen. Eine explizite Berechnung der pädiatrischen Population ist im Rahmen der Nutzendossiers zu Sotrovimab und Tixagevimab/Cilgavimab nicht erfolgt (113, 114). Bei Casirivimab/Imdevimab hat der pU angegeben, dass die Patientenzahlen nicht berechenbar seien (115).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Eine Einschätzung wesentlicher Änderungen bezüglich der Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre ist nicht möglich. Wie bereits erläutert handelt es sich bei COVID-19 um ein dynamisches Infektionsgeschehen. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen im Vergleich zu den Vorjahren geringe Infektionszahlen vor (siehe Abbildung 3-4). Die Pandemie wurde zur Endemie, was primär auf die erhöhte Immunität der Bevölkerung zurückgeführt wird. Abhängig von Virusmutationen wird jedoch auch für die Zukunft eine vermehrte Viruszirkulation und erhöhte Krankheitslast prognostiziert. Insbesondere für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Patient:innen mit Risikofaktoren ist bei künftigen Infektionswellen mit schweren Verläufen zu rechnen (4).

Tabelle 3-5: Änderungen hinsichtlich der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5-Jahren in Deutschland

<b>Jahr</b>	<b>Änderungen hinsichtlich der GKV-Zielpopulation</b>
<b>2026</b>	Nicht berechenbar
<b>2027</b>	Nicht berechenbar
<b>2028</b>	Nicht berechenbar
<b>2029</b>	Nicht berechenbar
<b>2030</b>	Nicht berechenbar
GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

### 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 gegebenenfalls 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	<u>Gesamtpopulation:</u> Pädiatrische Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem <b>Körpergewicht von mindestens 20 kg</b> , 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 <b>Körpergewicht von 20 bis 40 kg</b> , 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 <b>Körpergewicht von mindestens 40 kg</b> , die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf zu entwickeln.	Zusatznutzen nicht belegt	23–164
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm Quelle: (99)			

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.

Die Anzahl der Patient:innen in Tabelle 3-6 entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl gesetzlich versicherter Patient:innen in der Zielpopulation von Nirmatrelvir/Ritonavir im vorliegenden Anwendungsgebiet einschließlich der Aufteilung in die Teilpopulationen a) und b). Die Anzahl der pädiatrischen Patient:innen entspricht damit den Angaben in Tabelle 3-3.

### **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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

*Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.*

*Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.*

*In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.*

Angaben zur Beschreibung der Erkrankung, des therapeutischen Bedarfs und der Beschreibung der Inzidenz der Erkrankung entstammen der Fachliteratur sowie den öffentlich verfügbaren Daten und Auswertungen des RKI. Zur Ermittlung der Prävalenz wurde zunächst eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Dabei konnten keine für Deutschland relevanten Daten identifiziert werden.

Für die Herleitung der Anzahl an Patient:innen in der Zielpopulation dienten ebenfalls Daten des RKI sowie der angeführten Fachliteratur. 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 (zum Beispiel 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 (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 Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 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. Fernandes Q, Inchakalody VP, Merhi M, Mestiri S, Taib N, Moustafa Abo El-Ella D et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Ann Med* 2022 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 54(1):524–40. Abrufbar unter: URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8843115/>.
2. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic; 2025 [Abgerufen am: 08.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>.
3. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 31/2025 - Krankheitslast akuter Atemwegserkrankungen im ambulanten und stationären Bereich: 31. Juli 2025; 2025 [Abgerufen am: 06.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/31\\_25.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/31_25.pdf?__blob=publicationFile&v=3).
4. Robert Koch-Institut (RKI). COVID-19 (RKI-Ratgeber); 2025 [Abgerufen am: 06.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber/Ratgeber\\_COVID-19.html?nn=16911046](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber/Ratgeber_COVID-19.html?nn=16911046).

5. Robert Koch-Institut (RKI). Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) zu akuten Atem-wegs-erkrankungen und COVID-19: Stand: 01.10.2025 [Abgerufen am: 08.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/COVID-19/FAQ-gesamt.html#entry\\_16869932](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/COVID-19/FAQ-gesamt.html#entry_16869932).
6. Robert Koch-Institut (RKI). COVID-19\_Todesfälle nach Altersgruppe; 2025 [Abgerufen am: 07.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://github.com/robert-koch-institut/COVID-19-Todesfaelle\\_in\\_Deutschland/blob/main/COVID-19-Todesfaelle\\_Altersgruppen.csv](https://github.com/robert-koch-institut/COVID-19-Todesfaelle_in_Deutschland/blob/main/COVID-19-Todesfaelle_Altersgruppen.csv).
7. 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 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 35(3):269–92. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34511219/>.
8. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 382(16):1564–7. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32182409/>.
9. Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature* 2020 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 582(7811):289–93. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272481/>.
10. 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>.
11. 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/>.
12. Ahmad B, Batoool 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/>.
13. Puhach O, Meyer B, Eckerle I. SARS-CoV-2 viral load and shedding kinetics. *Nat Rev Microbiol* 2023 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 21(3):147–61. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36460930/>.
14. Alsved M, Nygren D, Thuresson S, Medstrand P, Fraenkel CJ, Löndahl J. SARS-CoV-2 in Exhaled Aerosol Particles from COVID-19 Cases and Its Association to Household Transmission. *Clin Infect Dis* 2022 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 75(1):e50–e56. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35271734/>.
15. Yan D, Zhang X, Chen C, Jiang D, Liu X, Zhou Y et al. Characteristics of Viral Shedding Time in SARS-CoV-2 Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public*

Health 2021 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 9:652842. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33816427/>.

16. Science M, Orkin J, Maguire B, Bitnun A, Bourns L, Corbeil A et al. Viral Dynamics of the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Pediatric Patients: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2024; 78(6):1506–13.

17. Robert Koch-Institut (RKI). Antworten auf häufig gestellte Fragen zur COVID-19-Pandemie: Stand 05.03.2025 [Abgerufen am: 08.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/COVID-19-Pandemie/FAQ-Liste-COVID-19-Pandemie.html>.

18. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Coronavirus-Pandemie: Was geschah wann?: Stand 15.02.2023 [Abgerufen am: 08.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/chronik-coronavirus.html>.

19. 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 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 17(21):8114. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153155/>.

20. Kwon S, Joshi AD, Lo C-H, Drew DA, Nguyen LH, Guo C-G et al. Association of social distancing and face mask use with risk of COVID-19. *Nat Commun* 2021 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 12(1):3737.

21. 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 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 375:e068302. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34789505/>.

22. 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 71(6):212–6. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35143470/>.

23. Chung P-C, Chan T-C. Impact of physical distancing policy on reducing transmission of SARS-CoV-2 globally: Perspective from government's response and residents' compliance. *PLoS One* 2021 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 16(8):e0255873. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34375342/>.

24. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 2/2024- STIKO: Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung: 11. Januar 2024 [Abgerufen am: 08.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2024/02\\_24.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2024/02_24.pdf?__blob=publicationFile&v=3).

25. Robert Koch-Institut (RKI). SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten im Zeitraum von 2020 - 2022: Stand: 21.09.2023 [Abgerufen am: 08.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/C/COVID-19-Pandemie/Virologische\\_Basisdaten.html](https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/C/COVID-19-Pandemie/Virologische_Basisdaten.html).

26. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 4/2025 - Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2025: 23. Januar 2025 [Abgerufen am: 08.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/04\\_25.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=8](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/04_25.pdf?__blob=publicationFile&v=8).
27. Robert Koch-Institut (RKI). Digitales Impfquotenmonitoring zur COVID-19-Impfung (bis 30.06.2024): Stand: 08.10.2024 [Abgerufen am: 08.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Impfen/Impfungen-A-Z/COVID-19/Impfquoten/Impfquoten-Tab.html>.
28. Lin L, Liu Y, Tang X, He D. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Front Public Health* 2021 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 9:775224. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34917580/>.
29. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet* 2021 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 397(10293):2461–2. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34139198/>.
30. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, Gottberg A von, Cohen C, Groome MJ et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. *Science* 2022 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 376(6593):eabn4947. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35289632/>.
31. Robert Koch-Institut (RKI). SARS-CoV-2 Varianten in Deutschland (Besorgniserregende Varianten): Datenstand: 1.10.2025 [Abgerufen am: 08.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://public.data.rki.de/t/public/views/IGS\\_Dashboard/DashboardVOC?%3Aembed=y&%3AisGuestRedirectFromVizportal=y](https://public.data.rki.de/t/public/views/IGS_Dashboard/DashboardVOC?%3Aembed=y&%3AisGuestRedirectFromVizportal=y).
32. Markov PV, Ghafari M, Beer M, Lythgoe K, Simmonds P, Stilianakis NI et al. The evolution of SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2023 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 21(6):361–79. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37020110/>.
33. Robert Koch-Institut. SARS-CoV-2 Sequenzdaten aus Deutschland; 2025 [Abgerufen am: 04.11.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://robert-koch-institut.github.io/SARS-CoV-2-Sequenzdaten\\_aus\\_Deutschland/](https://robert-koch-institut.github.io/SARS-CoV-2-Sequenzdaten_aus_Deutschland/).
34. Uthman OA, Lyngse FP, Anjorin S, Hauer B, Hakki S, Martinez DA et al. Susceptibility and infectiousness of SARS-CoV-2 in children versus adults, by variant (wild-type, alpha, delta): A systematic review and meta-analysis of household contact studies. *PLoS One* 2024 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 19(9):e0306740. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39240908/>.
35. Loenenbach A, Markus I, Lehfeld A-S, der Heiden M an, Haas W, Kiegele M et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 susceptibility and infectiousness of children and adults deduced from investigations of childcare centre outbreaks, Germany, 2021. *Euro Surveill* 2021 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 26(21)::pii=2100433. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34047274/>.

36. Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, Møller CH, Skov RL et al. Household transmission of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Denmark. *Nat Commun* 2022 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 13(1):5573. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36151099/>.
37. Eggink D, Andeweg SP, Vennema H, van Maarseveen N, Vermaas K, Vlaemynck B et al. Increased risk of infection with SARS-CoV-2 Omicron BA.1 compared with Delta in vaccinated and previously infected individuals, the Netherlands, 22 November 2021 to 19 January 2022. *Euro Surveill* 2022 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 27(4):pii=2101196. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35086609/>.
38. Andreano E, Paciello I, Marchese S, Donnici L, Pierleoni G, Piccini G et al. Anatomy of Omicron BA.1 and BA.2 neutralizing antibodies in COVID-19 mRNA vaccinees. *Nat Commun* 2022 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 13(1):3375. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35697673/>.
39. Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Chan JF-W, Huang Y et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature* 2022 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 604(7906):553–6. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35240676/>.
40. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature* 2022 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 608(7923):593–602. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35714668/>.
41. Guo C, Yu Y, Liu J, Jian F, Yang S, Song W et al. Antigenic and virological characteristics of SARS-CoV-2 variants BA.3.2, XFG, and NB.1.8.1. *Lancet Infect Dis* 2025 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 25(7):e374–e377. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40484018/>.
42. Mellis IA, Wu M, Hong H, Tzang C-C, Bowen A, Wang Q et al. Antibody evasion and receptor binding of SARS-CoV-2 LP.8.1.1, NB.1.8.1, XFG, and related subvariants; 2025 [Abgerufen am: 29.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S2211-1247%2825%2901211-2>.
43. European Medicines Agency (EMA). EMA recommendation to update the antigenic composition of authorised COVID-19 vaccines for 2025–2026: 17. Mai 2025 [Abgerufen am: 09.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-recommendation-update-antigenic-composition-authorised-covid-19-vaccines-2025-2026\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-recommendation-update-antigenic-composition-authorised-covid-19-vaccines-2025-2026_en.pdf).
44. Robert Koch-Institut (RKI). SARS-CoV-2 Varianten in Deutschland (Varianten von besonderer Bedeutung): Datenstand: 30.09.2025 [Abgerufen am: 08.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://public.data.rki.de/t/public/views/IGS\\_Dashboard/DashboardVOC?%3Aembed=y&%3AisGuestRedirectFromVizportal=y](https://public.data.rki.de/t/public/views/IGS_Dashboard/DashboardVOC?%3Aembed=y&%3AisGuestRedirectFromVizportal=y).
45. Lange B, Jaeger VK, Harries M, Rücker V, Streeck H, Blaschke S et al. Estimates of protection levels against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in Germany before the 2022/2023 winter season: the IMMUNEBRIDGE project. *Infection* 2024 [Abgerufen am:

13.10.2025]; 52(1):139–53. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37530919/>.

46. Offergeld R, Preußel K, Zeiler T, Aurich K, Baumann-Baretti BI, Ciesek S et al. Monitoring the SARS-CoV-2 Pandemic: Prevalence of Antibodies in a Large, Repetitive Cross-Sectional Study of Blood Donors in Germany-Results from the SeBluCo Study 2020-2022. *Pathogens* 2023 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 12(4):551. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37111436/>.

47. Lehfeld A-S, Buda S, Haas W, Hauer B, Schulze-Wundling K, Buchholz U. The Changing Symptom Profile of COVID-19 During the Pandemic-Results From the German Mandatory Notification System. *Dtsch Arztebl Int* 2023 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 120(24):420–1. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37563873/>.

48. Kao CM. Overview of COVID-19 Infection, Treatment, and Prevention in Children. *J Clin Med* 2024 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 13(2):424. Abrufbar unter: URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10817068/>.

49. Reiter ER, Coelho DH, French E, Costanzo RM. COVID-19-Associated Chemosensory Loss Continues to Decline. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2023 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 169(5):1386–9. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37232470/>.

50. Robert Koch-Institut (RKI). Hinweise zur Testung von Patientinnen und Patienten auf SARS-CoV-2: Stand: 20.12.2023; 2023 [Abgerufen am: 09.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/C/COVID-19/Diagnostik-Hinweise.html?nn=16911046#doc16793554bodyText27>.

51. Bai C, Zhong Q, Gao GF. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. *Sci China Life Sci* 2022 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 65(2):280–94. Abrufbar unter: URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8362648/>.

52. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 579(7798):265–9. Abrufbar unter: URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7094943/>.

53. Chen T, Di Wu, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 368:m1091. Abrufbar unter: URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7190011/>.

54. 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 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 69:102745. Abrufbar unter: URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8381637/>.

55. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet* 2020 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 395(10239):1763–70. Abrufbar unter: URL: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2931189-2>.

56. World Health Organization (WHO). Guideline Clinical management of COVID-19: living guideline: June 2025 [Abgerufen am: 09.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/d1021eff-f570-4c22-b630-a44bf4267a6c/content>.
57. Doenhardt M, Armann JP, Diffloth N, Gano C, Schneider J, Schneider DT et al. High burden of acute respiratory tract infections leading to hospitalization at German pediatric hospitals: fall/winter 2022-2023. *Infection* 2024 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 52(2):525–34. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37957463/>.
58. Flores-Cisneros L, Gutiérrez-Vargas R, Escondrillas-Maya C, Zaragoza-Jiménez C, Rodríguez GG, López-Gatell H et al. Risk factors for severe disease and mortality in children with COVID-19. *Heliyon* 2024 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 10(1):e23629. Abrufbar unter: URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10772093/>.
59. DGPI, API, DGKJ, DGPK, GPOH, GKJR, GPP, STAKOB (DGPI). Stellungnahme zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Kindern mit COVID-19 - Update Februar 2022; 2022 [Abgerufen am: 09.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://dgpi.de/wp-content/uploads/2022/02/COVID-19-Klinik-Diagnostik-Therapie-Stellungnahme-2022-02\\_Final2.pdf](https://dgpi.de/wp-content/uploads/2022/02/COVID-19-Klinik-Diagnostik-Therapie-Stellungnahme-2022-02_Final2.pdf).
60. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 39(5):405–7. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32362390/>.
61. Töpfner N, Brinkmann F. Long-/Post-COVID-19 bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2023 [Abgerufen am: 10.10.2025]; 171(7):601–7. Abrufbar unter: URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00112-023-01782-y>.
62. World Health Organization (WHO). A Clinical Case Definition for Post COVID-19 Condition in Children; 2023 [Abgerufen am: 09.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366126/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023.1-eng.pdf?sequence=1>.
63. Robert Koch-Institut (RKI). Long COVID (coronavirus disease 2019) (FAQ): Stand 16.06.2025 [Abgerufen am: 09.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/COVID-19/Long-COVID/FAQ\\_Liste\\_Gesundheitliche\\_Langzeitfolgen.html?nn=16911046#entry\\_16871588](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/COVID-19/Long-COVID/FAQ_Liste_Gesundheitliche_Langzeitfolgen.html?nn=16911046#entry_16871588).
64. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Del Ayuzo Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep* 2022; 12(1):9950. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35739136/>.
65. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40(12):e482-e487.
66. Sorg A-L, Hufnagel M, Doenhardt M, Diffloth N, Schrotten H, Kries R von et al. Risk for severe outcomes of COVID-19 and PIMS-TS in children with SARS-CoV-2 infection in

Germany. Eur J Pediatr 2022 [Abgerufen am: 10.10.2024]; 181(10):3635–43. Abrufbar unter: URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9374569/>.

67. Free RJ, Patel K, Taylor CA, Sachdev D, Kawasaki B, Meek J et al. Hospitalization for COVID-19 and Risk Factors for Severe Disease Among Children: 2022-2024. Pediatrics 2025; 156(3).

68. 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](https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-0011_S3_Empfehlungen-zur-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2025-07-verlaengert.pdf).

69. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Mortality in Patients Hospitalized for COVID-19 vs Influenza in Fall-Winter 2023-2024. JAMA 2024; 331(22):1963–5.

70. Bager P, Svalgaard IB, Lomholt FK, Emborg H-D, Christiansen LE, Soborg B et al. The hospital and mortality burden of COVID-19 compared with influenza in Denmark: a national observational cohort study, 2022-24. Lancet Infect Dis 2025; 25(6):616–24.

71. Kopel H, Bogdanov A, Winer-Jones JP, Adams C, Winer IH, Bonafede M et al. Comparison of COVID-19 and Influenza-Related Outcomes in the United States during Fall-Winter 2022-2023: A Cross-Sectional Retrospective Study. Diseases 2024; 12(1).

72. Robert Koch-Institut (RKI). Akute respiratorische Erkrankungen (ARE) - Surveillance akuter Atemwegserkrankungen; 2025 [Abgerufen am: 22.20.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/ARE-Surveillance/ARE\\_gesamt.html](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/ARE-Surveillance/ARE_gesamt.html).

73. Kirsebom FCM, Harman K, Lunt RJ, Andrews N, Groves N, Abdul Aziz N et al. Vaccine effectiveness against hospitalisation estimated using a test-negative case-control study design, and comparative odds of hospital admission and severe outcomes with COVID-19 sub-lineages BQ.1, CH.1.1. and XBB.1.5 in England. Lancet Reg Health Eur 2023 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 35:100755. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38115965/>.

74. Antunes L, Mazagatos C, Martínez-Baz I, Gomez V, Borg M-L, Petrović G et al. Effectiveness of the adapted bivalent mRNA COVID-19 vaccines against hospitalisation in individuals aged  $\geq 60$  years during the Omicron XBB lineage-predominant period: VEBIS SARI VE network, Europe, February to August, 2023. Euro Surveill 2024 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 29(3). Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38240061/>.

75. Robert Koch-Institut (RKI). COVID-19 und Impfen: Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ); 2025 [Abgerufen am: 10.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/Impfen/COVID-19/gesamt.html#entry\\_16869982](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/Impfen/COVID-19/gesamt.html#entry_16869982).

76. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 22/2024 RKI-Ratgeber COVID-19: 30. Mai 2024 [Abgerufen am: 08.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2024/22\\_24.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=5](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2024/22_24.pdf?__blob=publicationFile&v=5).

77. World Health Organization (WHO). WHO TAG-VE Risk Evaluation for SARS-CoV-2 Variant Under Monitoring: XFG; 2025 [Abgerufen am: 09.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/25062025\\_xfg\\_ire.pdf](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/25062025_xfg_ire.pdf).

78. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut (STAKOB). Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19; 2023 [Abgerufen am: 10.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6511.26/Diagnose-und-Therapie-Hinweise\\_Covid-19\\_STAKOB\\_U24\\_FINAL\\_ONLINESTELLUNG\\_clean\\_20230208.pdf;jsessionid=96C0D71F2C23B6D0DD4CCBBBD4CDA96D?sequence=12](https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6511.26/Diagnose-und-Therapie-Hinweise_Covid-19_STAKOB_U24_FINAL_ONLINESTELLUNG_clean_20230208.pdf;jsessionid=96C0D71F2C23B6D0DD4CCBBBD4CDA96D?sequence=12).
79. Tanni SE, Batista DR, Bacha HA, Barbosa AN, Bernardo WM. The use of neutralizing monoclonal antibody in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2022 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 68(6):723–35. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35766680/>.
80. Roche Registration GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ronapreve 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung: Stand: April 2025 [Abgerufen am: 09.12.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_de.pdf).
81. GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Xevudy 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juni 2025 [Abgerufen am: 09.12.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/xevudy-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_de.pdf).
82. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, Zost SJ, Crowe JE, Purcell LA et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med* 2022 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 28(3):490–5. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35046573/>.
83. Blair HA. Remdesivir: A Review in COVID-19. *Drugs* 2023 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 83(13):1215–37. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37589788/>.
84. Vangeel L, Chiu W, Jonghe S de, Maes P, Slechten B, Raymenants J et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res* 2022 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 198:105252. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35085683/>.
85. GILEAD Sciences GmbH (GILEAD). Fachinformation Veklury® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Remdesivir [Stand der Fachinformation: August 2025]; 2025 [Abgerufen am: 10.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de>.
86. 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>.
87. 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/>.

88. 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/>.

89. 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/>.

90. 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/>.

91. Amreen H, Reddy PS. Paxlovid: The Protease Inhibitor Revolution in High-Risk COVID-19 Management – A Comprehensive Scientific Analysis 2025 [Abgerufen am: 13.10.2025]; *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. Abrufbar unter: URL: <https://zenodo.org/records/15812521>.

92. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19 - Living Guideline 10 November 2023 [Abgerufen am: 10.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373975/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.2-eng.pdf?sequence=1>.

93. Bundesministerium für Justiz (BMJ). Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG) § 7 Meldepflichtige Nachweise von Krankheitserregern; 2025 [Abgerufen am: 13.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/\\_7.html](https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/_7.html).

94. Pfizer GmbH. 7-Tages-Inzidenzen der 6-17-Jährigen, Covid-19: 2020-2025; [unveröffentlicht]; 2025.

95. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0; 2025 [Abgerufen am: 13.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://survstat.rki.de>.

96. Schilling J, Tolksdorf K, Marquis A, Faber M, Pfoch T, Buda S et al. Die verschiedenen Phasen der COVID-19-Pandemie in Deutschland: Eine deskriptive Analyse von Januar 2020 bis Februar 2021. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2021 [Abgerufen am: 14.10.2025]; 64(9):1093–106. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34374798/>.

97. Doenhardt M, Hufnagel M, Diffloth N, Hübner J, Mauer R, Schneider DT et al. Epidemiology of 7375 children and adolescents hospitalized with COVID-19 in Germany, reported via a prospective, nationwide surveillance study in 2020-2022. *Sci Rep* 2024 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 14(1):47. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38168119/>.

98. Bundesministerium für Justiz (BMJ). Dritte Verordnung zur Änderung der Coronavirus-Testverordnung vom 29. Juni 2022; 2022 [Abgerufen am: 13.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/oLkvcL7aBEpNfC03aH7/content/oLkvcL7aBEpNfC03aH7/BAanz%20AT%2029.06.2022%20V1.pdf?inline>.
99. Pfizer Pharma GmbH. Nirmatrelvir/Ritonavir - Epidemiologisches Modell zur Herleitung der Zielpopulation bei pädiatrischen Patient:innen [unveröffentlicht]; 2025.
100. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Remdesivir (COVID-19, mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr,  $\geq 4$  Wochen bis  $< 12$  Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2023 [Abgerufen am: 13.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6169/2022-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Remdesivir\\_D-887.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6169/2022-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Remdesivir_D-887.pdf).
101. Robert Koch-Institut (RKI). Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS); 2013 [Abgerufen am: 14.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3254/28jWMa04ZjppM.pdf?sequence=1>.
102. Dreßen S, Schneider J, Doenhardt M, Diffloth N, Tenenbaum T, Schneider DT et al. Persistently high burdens of acute respiratory infections requiring hospitalization in German pediatric hospitals, fall/winter 2023-2024. *Infection* 2025 [Abgerufen am: 13.10.2025]; 53(2):717–25. Abrufbar unter: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40064762/>.
103. Bundesministerium für Justiz (BMJ). Sechste Verordnung zur Änderung der Coronavirus-Testverordnung; 2023 [Abgerufen am: 13.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2023/13/VO>.
104. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 43/2020 - SARS-CoV-2: Aktualisierung der Nationalen Teststrategie und Neuverkündung der Testverordnung; Neuerung bei Quarantäneregeln; Screening in Bonner Kliniken Weltpoliotag 2020; 2020 [Abgerufen am: 08.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2020/43\\_20.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2020/43_20.pdf?__blob=publicationFile&v=1).
105. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 01/2022 - STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung von Kindern im Alter von 5 – 11 Jahren mit dem mRNA-Impfstoff Comirnaty und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* 2022 [Abgerufen am: 14.10.2025]:16–47. Abrufbar unter: URL: <https://edoc.rki.de/handle/176904/9158>.
106. Rai K, Gowman H, Seif M, Massey L, Volkman H, Schmetz A et al. COVID-19-Related Healthcare Resource Utilisation and Costs in Paediatric Patients in Germany: A Population-Based Study 2025 [Abgerufen am: 13.22.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12474641/pdf/12325\\_2025\\_Article\\_3313.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12474641/pdf/12325_2025_Article_3313.pdf).
107. Gilead Sciences GmbH. Remdesivir (Veklury®) Modul 4A Zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei Erwachsenen, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und ein erhöhtes Risiko haben, einen schweren COVID-19-Verlauf

zu entwickeln; 2022 [Abgerufen am: 27.05.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5437/2022\\_01\\_14\\_Modul4A\\_Remdesivir.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5437/2022_01_14_Modul4A_Remdesivir.pdf).

108. European Medicines Agency (EMA). Withdrawal assessment report Lagevrio International non-proprietary name: molnupiravir Procedure No. EMEA/H/C/005789/0000; 2023 [Abgerufen am: 27.05.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-lagevrio\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-lagevrio_en.pdf).

109. Pfizer GmbH. FINAL CLINICAL STUDY REPORT An Interventional Efficacy and Safety, Phase 2/3, Double-Blind, 2-Arm Study to Investigate Orally Administered PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized Symptomatic Adult Participants With COVID-19 Who are at Increased Risk of Progressing to Severe Illness. C4671005; [unveröffentlicht]; 2023.

110. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand Bevölkerung nach Altersgruppen; 2024 [Abgerufen am: 10.11.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html>.

111. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2024; 2025 [Abgerufen am: 05.11.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2024Bund\\_August\\_2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf).

112. GILEAD Sciences GmbH (GILEAD). Remdesivir (Veklury®) Modul 3A Zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 4 Wochen bis <18 Jahren); 2022 [Abgerufen am: 13.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6167/2022\\_10\\_14\\_Modul3A\\_Remdesivir.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6167/2022_10_14_Modul3A_Remdesivir.pdf).

113. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). Sotrovimab (Xevudy) Modul 3 A COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die keine Sauerstoff-Supplementierung benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben; 2022 [Abgerufen am: 13.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5781/2022\\_05\\_10\\_Modul3A\\_Sotrovimab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5781/2022_05_10_Modul3A_Sotrovimab.pdf).

114. AstraZeneca. Tixagevimab/Cilgavimab (EVUSHELD®) Modul 3A Behandlung einer Coronavirus-19-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht), die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht; 2022 [Abgerufen am: 13.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6200/2022\\_10\\_14\\_Modul3A\\_Tixagevimab\\_Cilgavimab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6200/2022_10_14_Modul3A_Tixagevimab_Cilgavimab.pdf).

115. Roche Pharma AG. Casirivimab/Imdevimab (Ronapreve®) Modul 3B Behandlung einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19

besteht; 2022 [Abgerufen am: 14.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5673/2022\\_04\\_07\\_Modul3B\\_Cas\\_Im\\_2067.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5673/2022_04_07_Modul3B_Cas_Im_2067.pdf).

### 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 in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von*

Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nirmatrelvir/ Ritonavir	Gesamtpopulation	150 mg oder 300 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir oral alle 12 Stunden über 5 Tage	1	5	5
Nirmatrelvir/ Ritonavir	Teilpopulation a) <sup>a</sup>	150 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir oral alle 12 Stunden über 5 Tage	1	5	5
Nirmatrelvir/ Ritonavir	Teilpopulation b) <sup>b</sup>	300 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir oral alle 12 Stunden über 5 Tage	1	5	5
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Remdesivir	Gesamtpopulation	Tag 1 (einmalige Startdosis) 100 mg-200 mg Ab Tag 2 (einmal täglich): 50 mg-100 mg	1	3	3
BSC	Teilpopulation a) <sup>a</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich			
Remdesivir	Teilpopulation b) <sup>b</sup>	Tag 1 (einmalige Startdosis): 200 mg Ab Tag 2 (einmal täglich): 100 mg	1	3	3

*Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.*

a: Teilpopulation a) Kinder und Jugendliche ab 6 bis  $\leq$  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.

b: Teilpopulation b) Kinder und Jugendliche ab 6 bis  $\leq$  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.

BSC: *Best Supportive Care*; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; kg: Kilogramm; mg: Milligramm

Quelle: (1–3)

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

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Wie in Abschnitt 3.1 erläutert, ist aus Sicht von Pfizer Remdesivir die geeignete zVT für die Gesamtpopulation. Daher werden in Ergänzung zu den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen Angaben für die Gesamtpopulation mit der zVT Remdesivir gemacht.

### ***Nirmatrelvir/Ritonavir***

#### *Gesamtpopulation*

Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren bis  $\leq$  17 Jahren mit COVID-19 und einem Körpergewicht von  $\geq$  20 bis  $<$  40 kg beträgt 150 mg Nirmatrelvir (eine 150 mg-Tablette) mit 100 mg Ritonavir (eine 100 mg-Tablette) oral alle 12 Stunden über 5 Tage und 300 mg Nirmatrelvir (zwei 150 mg-Tabletten) mit 100 mg Ritonavir (eine 100 mg-Tablette) oral alle 12 Stunden über 5 Tage für Kinder und Jugendliche ab 6 bis  $\leq$  17 Jahre mit einem Körpergewicht  $\geq$  40 kg.

#### *Teilpopulation a)*

Für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren bis  $\leq$  17 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq$  20 bis  $<$  40 kg beträgt die empfohlene Dosis 150 mg Nirmatrelvir (eine 150 mg-Tablette) mit 100 mg Ritonavir (eine 100 mg-Tablette) oral alle 12 Stunden über 5 Tage.

#### *Teilpopulation b)*

Für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren bis  $\leq$  17 Jahren mit einem Körpergewicht  $\geq$  40 kg beträgt die empfohlene Dosis 300 mg Nirmatrelvir (zwei 150 mg-Tabletten) mit 100 mg Ritonavir (eine 100 mg-Tablette) oral alle 12 Stunden über 5 Tage.

#### *Weitere Informationen zu Nirmatrelvir/Ritonavir*

Die Einnahme sollte so schnell wie möglich nach der Diagnose von COVID-19 und innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn erfolgen. Die Angaben zum Behandlungsmodus entstammen der Fachinformation von Nirmatrelvir/Ritonavir (1). Es wird von einer Behandlung pro Patient:in und Jahr ausgegangen.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### *Remdesivir*

#### *Gesamtpopulation*

Remdesivir ist als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar. Die Dosierung pro Durchstechflasche beträgt 100 mg. Die Verabreichung erfolgt i.v. als Infusion über 30 bis 120 Minuten, bei einer Dauer von 3 Tagen. Die Initialdosis an Tag 1 beträgt einmalig 100-200 mg, abhängig vom Körpergewicht (5 mg/kg Körpergewicht) ausgehend von einem Körpergewicht von 20kg. An den darauffolgenden 2 Tagen werden jeweils 50-100 mg (2,5 mg/kg Körpergewicht) verabreicht. Die Angaben zum Behandlungsmodus entstammen der Fachinformation von Remdesivir (2). Es wird von einer Behandlung pro Patient:in und Jahr ausgegangen.

#### *Teilpopulation b)*

Als zVT für Patient:innen ab 6 bis  $\leq 17$  Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine zusätzliche Sauerstoffzufuhr benötigen wurde der Wirkstoff Remdesivir vom G-BA bestimmt (4). Remdesivir steht als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung. Die Dosierung pro Durchstechflasche beträgt 100 mg. Die Verabreichung erfolgt i.v. als Infusion über 30 bis 120 Minuten, bei einer Dauer von 3 Tagen. Die Initialdosis an Tag 1 beträgt einmalig 200 mg. An den darauffolgenden 2 Tagen werden jeweils 100 mg verabreicht. Die Angaben zum Behandlungsmodus entstammen der Fachinformation von Remdesivir (2). Es wird von einer Behandlung pro Patient:in und Jahr ausgegangen.

### **BSC**

#### *Teilpopulation a)*

Für BSC können keine Angaben zum Behandlungsmodus gemacht werden, da dieser patientenindividuell unterschiedlich ist.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nirmatrelvir/ Ritonavir	Gesamtpopulation	5	150 -300 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir	1.500-3.000 mg Nirmatrelvir/ 1.000 mg Ritonavir
Nirmatrelvir/ Ritonavir	Teilpopulation a) <sup>a</sup>	5	150 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir	1.500 mg Nirmatrelvir/ 1.000 mg Ritonavir
Nirmatrelvir/ Ritonavir	Teilpopulation b) <sup>b</sup>	5	300 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir	3.000 mg Nirmatrelvir/ 1.000 mg Ritonavir
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Remdesivir	Gesamtpopulation	3	Tag 1: Initialdosis von 100-200 mg Tag 2 und Tag 3: Erhaltungsdosis von je 50- 100 mg	200-400 mg
BSC	Teilpopulation a) <sup>a</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich		
Remdesivir	Teilpopulation b) <sup>b</sup>	3	Tag 1: Initialdosis von 200 mg Tag 2 und Tag 3: Erhaltungsdosis von je 100 mg	400 mg

a: Teilpopulation a) Kinder und Jugendliche ab 6 bis  $\leq$  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.

b: Teilpopulation b) Kinder und Jugendliche ab 6 bis  $\leq$  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.

BSC: Best Supportive Care; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; kg: Kilogramm; mg: Milligramm

Quelle: (1–3)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Berechnung des Jahresverbrauchs basiert auf den Behandlungsmodalitäten, die den Fachinformationen von Nirmatrelvir/Ritonavir und Remdesivir entnommen wurden.

Für BSC fällt der Jahresverbrauch patientenindividuell unterschiedlich aus.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-9 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Nirmatrelvir/Ritonavir	Paxlovid® 20 Filmtabletten Nirmatrelvir à 150 mg, 10 Filmtabletten Ritonavir à 100 mg Taxe-VK: 1.149,19 €	1.084,42 € (1,77€ <sup>a</sup> , 63,00 € <sup>b</sup> )
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Remdesivir	Veklury® 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung GKV-Preis/Packung: 410,55 €	Körpergewicht 20–40 kg: 821,10 €–1.642,20 €  Körpergewicht ≥ 40 kg: 1.642,20 €
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Rabatt nach § 130 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle: (1–3)		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kostenangaben des Arzneimittels wurden gemäß Herstellerangaben gelistet. Zuzahlungen der Patient:innen wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (5) und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (5) nicht berücksichtigt (6).

Die Kosten für das Arzneimittel berechnen sich demnach wie folgt:

$$\text{GKV-Kosten des Arzneimittels} =$$

$$\text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (1,77 €)} - \text{weitere gesetzlich vorgeschriebene Rabatte}$$

So beträgt der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Paxlovid® mit 20 Filmtabletten Nirmatrelvir und 10 Filmtabletten Ritonavir 1.149,19 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer). Zur Berechnung der effektiven Kosten für die GKV wurden vom Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs.1) und § 130a SGB V (Abs.1)

abgezogen: Der Apothekenrabatt beträgt ab Februar 2025 1,77 € (§ 130 SGB V Abs.1), der gesetzliche Abschlag des Herstellers beläuft sich auf 7 % des Herstellerabgabepreises (§ 130a SGB V Abs.1). Somit ergibt sich nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ein Packungspreis in Höhe von 1.084,42 € (3).

Remdesivir darf ausschließlich in klinischen Einrichtungen angewendet werden, in denen eine engmaschige Überwachung der Patient:innen gewährleistet werden kann (2). Der Vertrieb von Remdesivir erfolgt aufgrund dessen ausschließlich als Klinikprodukt. Es fallen daher keine vorgeschriebenen Rabatte an. Die Kosten einer Flasche Remdesivir ohne Mehrwertsteuer betragen 345,00 €. Mit Mehrwertsteuer belaufen sich die Kosten für die GKV auf 410,55 €. Für die Gesamtpopulation werden abhängig vom Körpergewicht der Patient:innen 2-4 Flaschen Remdesivir pro Behandlung benötigt. Aufgrund der gewichtsabhängigen Dosierung ergeben sich Therapiekosten zwischen 821,10 €-1.642,20 €, wobei diese Spanne für Patient:innen mit einem Körpergewicht zwischen 20 und 40 kg gilt und ab 40 kg Kosten von 1.642,20 € anfallen. Für Teilpopulation b), die Patient:innen mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg umfasst, werden insgesamt 4 Flaschen Remdesivir pro Behandlung benötigt. Somit liegen hier die Gesamtkosten bei 1.642,20 € (3).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-10: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nirmatrelvir/ Ritonavir	Gesamtpopulation	Keine	Keine	Keine
Nirmatrelvir/ Ritonavir	Teilpopulation a) <sup>a</sup>	Keine	Keine	Keine
Nirmatrelvir/ Ritonavir	Teilpopulation b) <sup>b</sup>	Keine	Keine	Keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Remdesivir	Gesamtpopulation	Keine	Keine	Keine
BSC	Teilpopulation a) <sup>a</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich		
Remdesivir	Teilpopulation b) <sup>b</sup>	Keine	Keine	Keine
a: Teilpopulation 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. b: Teilpopulation 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. BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; mg: Milligramm Quelle: (1–3)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).

Zusätzliche GKV-Leistungen bei BSC fallen patientenindividuell und ggf. in unterschiedlichem Ausmaß an, sodass hierzu keine allgemeingültigen Angaben gemacht werden können.

Die Anwendung von Remdesivir erfordert gemäß den Anforderungen der Fachinformation eine engmaschige Überwachung durch medizinisches Fachpersonal (7). Ausgehend von der Annahme, dass Remdesivir ausschließlich im (teil-)stationären Klinikbereich angewendet wird und so eine Überwachung der Patient:innen gewährleistet ist, die im Rahmen der diagnosebezogenen Fallgruppen abgerechnet wird, fallen keine zusätzlichen Kosten für die GKV an (8).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Nicht zutreffend	
GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (1–3)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Weder für Nirmatrelvir/Ritonavir noch für BSC können Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht werden, da diese nicht zutreffen bzw. keine allgemeingültigen Aussagen getroffen werden können.

Auch bei Remdesivir können keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht werden, da die erforderliche Überwachung im Rahmen der (teil-)stationären Leistung erbracht wird.

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Nirmatrelvir/Ritonavir	Gesamtpopulation	Keine	Keine
Nirmatrelvir/Ritonavir	Teilpopulation a) <sup>a</sup>	Keine	Keine
Nirmatrelvir/Ritonavir	Teilpopulation b) <sup>b</sup>	Keine	Keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Remdesivir	Gesamtpopulation	Keine	Keine
BSC	Teilpopulation a) <sup>a</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich	
Remdesivir	Teilpopulation b) <sup>b</sup>	Keine	Keine
a: Teilpopulation 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. b: Teilpopulation 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. BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung, kg: Kilogramm Quelle: (1–3)			

Weder für Nirmatrelvir/Ritonavir noch für Remdesivir fallen zusätzliche GKV-Leistungen an. Zu Kosten für Patient:innen mit BSC können keine Angaben gemacht werden, da diese patientenindividuell unterschiedlich ausfallen können.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: 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 beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nirmatrelvir/Ritonavir	Gesamtpopulation	1.084,42 €	Keine	Keine	1.084,42 €
Nirmatrelvir/Ritonavir	Teilpopulation a) <sup>a</sup>	1.084,42 €	Keine	Keine	1.084,42 €
Nirmatrelvir/Ritonavir	Teilpopulation b) <sup>b</sup>	1.084,42 €	Keine	Keine	1.084,42 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Remdesivir	Gesamtpopulation	Körpergewicht 20–40 kg: 821,10 €- 1.642,20 €  Körpergewicht ≥ 40 kg: 1.642,20 €	Keine	Keine	Körpergewicht 20–40 kg: 821,10 €- 1.642,20 €  Körpergewicht ≥ 40 kg: 1.642,20 €
BSC	Teilpopulation a) <sup>a</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich			
Remdesivir	Teilpopulation b) <sup>b</sup>	1.642,20 €	Keine	Keine	1.642,20 €
<p>a: Teilpopulation 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.</p> <p>b: Teilpopulation 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.</p> <p>BSC: <i>Best Supportive Care</i>; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm Quelle: (1–3)</p>					

Für Nirmatrelvir/Ritonavir belaufen sich die Jahrestherapiekosten pro Patient:in ausgehend von einer Therapie pro Jahr auf 1.084,42 €.

Für BSC sind die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich.

Für Remdesivir belaufen sich die Jahrestherapiekosten in der Gesamtpopulation auf 821,10-1.642,20 € bei einer Therapie pro Jahr. Für Teilpopulation b) belaufen sich die Jahrestherapiekosten bei einer Therapie pro Jahr auf 1.642,20 € (3).

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, 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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Anzahl der GKV-Versicherten pädiatrischen Patient:innen, die pro Jahr im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir infrage kommen, ist in Tabelle 3-3 dargestellt. Die Anzahl der Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht dabei der Anzahl aller Patient:innen in der Zielpopulation.

#### **Versorgungssituation**

Nirmatrelvir/Ritonavir ist der einzige oral verfügbare Proteaseinhibitor. Die überwiegende Mehrheit der Patient:innen 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)

Patient:innen 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.

#### **Versorgungssituation in der Behandlung von pädiatrischen Patient:innen 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.*

Da sowohl für Teilpopulation a) als auch für Teilpopulation b) der in Tabelle 3-3 ermittelten Zielpopulation neben Nirmatrelvir/Ritonavir auch Remdesivir zur Behandlung von COVID-19 im Anwendungsgebiet gegeben werden kann, wird angenommen, dass sich die zu 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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Es wurden die Fachinformationen von Nirmatrelvir/Ritonavir und Remdesivir herangezogen. Des Weiteren fanden die Verfahrensordnung des G-BA und das Methodenpapier des IQWiG Verwendung, diese bilden den aktuellen gesetzlichen und methodischen Rahmen. Darüber hinaus wurden die S3-Leitlinien zur Therapieempfehlung für Patient:innen mit COVID-19 sowie ein Statement der EMA zur Wirksamkeit mAB bei aktuellen Virusvarianten zitiert. Diese beiden Quellen wurden bei einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert und bilden den aktuell verfügbaren Stand zu Therapieempfehlungen im vorliegenden Anwendungsgebiet ab.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

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. GILEAD Sciences GmbH (GILEAD). Fachinformation Veklury® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Remdesivir [Stand der Fachinformation: August 2025]; 2025 [Abgerufen am: 10.10.2025]. Abrufbar unter: URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Pfizer GmbH. Herleitung der Therapiekosten für Nirmatrelvir/Ritonavir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patient:innen [unveröffentlicht]; 2025.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-053 [unveröffentlicht]; 2025.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden: Version 7.0: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2023 [Abgerufen am: 10.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung; 2025 [Abgerufen am: 14.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3830/VerfO\\_2024-10-17\\_iK\\_2025-05-29.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3830/VerfO_2024-10-17_iK_2025-05-29.pdf).
7. GILEAD Sciences GmbH (GILEAD). Remdesivir (Veklury®) Modul 3A Zur Behandlung der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 4 Wochen bis <18 Jahren); 2022 [Abgerufen am: 13.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6167/2022\\_10\\_14\\_Modul3A\\_Remdesivir.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6167/2022_10_14_Modul3A_Remdesivir.pdf).
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Remdesivir (COVID-19, mit zusätzlicher Sauerstoffzufuhr,  $\geq 4$  Wochen bis < 12 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2023 [Abgerufen am: 13.10.2025]. Abrufbar unter: URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6169/2022-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Remdesivir\\_D-887.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6169/2022-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Remdesivir_D-887.pdf).

### 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 Fachinformation zu Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) (1).

#### Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die empfohlene Dosierung bei pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg ist in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: 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 $\geq 6$ Jahren mit einem Körpergewicht von $\geq 40$ 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 $\geq 6$ Jahren mit einem Körpergewicht von $\geq 20$ 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 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*

Bei Patient:innen mit leichter Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR]  $\geq 60$  bis  $< 90$  ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei erwachsenen Patient:innen mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR  $\geq 30$  bis  $< 60$  ml/min) oder mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR  $< 30$  ml/min, einschließlich Patient:innen mit terminaler Niereninsuffizienz [*End Stage Renal Disease*, ESRD] unter Hämodialyse), sollte die Dosis gemäß Tabelle 3-15 reduziert werden, um eine Überexposition zu vermeiden. Die Behandlung sollte über 5 Tage jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit angewendet werden. An Tagen, an denen Patient:innen mit schwerer Nierenfunktionsstörung einer Hämodialyse unterzogen werden, sollte die Dosis nach der Hämodialyse eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Tabelle 3-15: Empfohlene Dosis und Dosierungsschema bei erwachsenen Patient:innen mit Nierenfunktionsstörungen

Nierenfunktion	Behandlungstage	Dosis und Dosishäufigkeit
Mäßige Nierenfunktionsstörung (eGFR $\geq 30$ bis $< 60$ ml/min)	Tag 1 bis 5	150 mg Nirmatrelvir (eine 150 mg-Tablette) mit 100 mg Ritonavir (eine 100 mg-Tablette) <b>alle 12 Stunden</b>
Schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR $< 30$ ml/min), einschließlich hämodialysepflichtiger Patient:innen	Tag 1	300 mg Nirmatrelvir (zwei 150 mg-Tabletten) mit 100 mg Ritonavir (eine 100 mg-Tablette) <b>einmal</b>
	Tag 2 bis 5	150 mg Nirmatrelvir (eine 150 mg-Tablette) mit 100 mg Ritonavir (eine 100 mg-Tablette) <b>einmal täglich</b>
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ( <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> ); mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter		

Wenngleich die Sicherheit und Pharmakokinetik von Nirmatrelvir/Ritonavir bei pädiatrischen Patient:innen mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht wurden, sollte eine Dosisreduktion bei pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg und mit Nierenfunktionsstörung der Empfehlung für Erwachsene mit einer Nierenfunktionsstörung desselben Grades entsprechen (siehe Tabelle 3-15) (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die Dosis bei pädiatrischen Patient:innen mit Nierenfunktionsstörung und einem Körpergewicht von weniger als 40 kg wurde nicht bestimmt.

*Patient:innen mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bei Patient:innen mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Nirmatrelvir/Ritonavir sollte

nicht bei Patient:innen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

#### *Schwer immunsupprimierte Patient:innen*

Es liegen nur begrenzt Daten zum Einsatz bei schwer immunsupprimierten Patient:innen vor. Eine Behandlungsdauer von 10 Tagen kann dazu beitragen, das Risiko eines virologischen Rebound bei Patient:innen mit schwerer Immundepression (z. B. aktive hämatologische Malignome, hämatopoetische Stammzelltransplantation, CAR-T-Zell-Therapie oder B-Zell-Depletionstherapien) zu verringern (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### *Begleittherapie mit einem Ritonavir- oder Cobicistat-haltigen Regime*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patient:innen, bei denen eine Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder dem Hepatitis-C-Virus 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 pädiatrischen Patient:innen im Alter unter 6 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 20 kg ist nicht erwiesen. Die Dosierung bei pädiatrischen Patient:innen ab einem Alter von 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg basiert auf den Ergebnissen einer pädiatrischen Studie (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

#### **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.

Dieses Arzneimittel kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Tabletten sollten als Ganzes geschluckt und nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden, da derzeit keine Daten verfügbar sind.

#### **Gegenanzeigen**

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

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

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

- $\alpha$ 1-Adrenorezeptor-Antagonist: Alfuzosin
- Antianginöse Arzneimittel: Ranolazin
- Antiarrhythmika: Dronedaron, Propafenon, Chinidin
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen: Neratinib, Venetoclax
- Arzneimittel gegen Gicht: Colchicin
- Antihistaminika: Terfenadin
- Antipsychotika/Neuroleptika: Lurasidon, Pimozid, Quetiapin
- Arzneimittel zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie: Silodosin
- Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Eplerenon, Ivabradin
- Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin
- GI-motilitätsmodifizierende Arzneimittel: Cisaprid
- Immunsuppressiva: Voclosporin
- Lipidsenker:
  - HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren: Lovastatin, Simvastatin
  - Inhibitoren des Mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTTP): Lomitapid
- Arzneimittel gegen Migräne: Eletriptan
- Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten: Finerenon
- Neuropsychiatrische Arzneimittel: Cariprazin
- Opioid-Antagonisten: Naloxegol
- PDE-5-Inhibitoren: Avanafil, Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil
- Sedativa/Hypnotika: Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, oral angewendetes Midazolam und Triazolam
- Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten: Tolvaptan

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.

- Antibiotika: Rifampicin, Rifapentin
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen: Apalutamid, Enzalutamid
- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon
- Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Potentiatoren: Lumacaftor/Ivacaftor
- Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir darf nicht unmittelbar nach dem Absetzen von CYP3A4-Induktoren begonnen werden, da die Wirkung des kürzlich abgesetzten CYP3A4-Induktors verzögert nachlässt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Für die Festlegung des geeigneten Zeitpunkts für den Beginn einer Nirmatrelvir/Ritonavir-Behandlung sollte ein multidisziplinärer Ansatz (z. B. unter Einbeziehung von Ärzt:innen und Fachärzt:innen für klinische Pharmakologie) in Betracht gezogen werden, wobei die verzögert nachlassende Wirkung des kürzlich abgesetzten CYP3A-Induktors und die Notwendigkeit, die Nirmatrelvir/Ritonavir-Behandlung innerhalb von 5 Tagen nach Symptombeginn zu initiieren, zu berücksichtigen sind.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### ***Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln***

Das Management von Arzneimittelwechselwirkungen bei Hochrisikopatienten mit COVID-19, die mehrere Begleitmedikamente erhalten, kann komplex sein und erfordert ein fundiertes Wissen über Art und Ausmaß der Wechselwirkung mit allen Begleitmedikamenten. Bei bestimmten Patient:innen sollte für das Management von Arzneimittelwechselwirkungen ein multidisziplinärer Ansatz (z. B. unter Einbeziehung von Ärzt:innen und Fachärzt:innen für klinische Pharmakologie) in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn Begleitmedikamente ausgesetzt werden, ihre Dosis reduziert wird oder eine Überwachung auf Nebenwirkungen erforderlich ist.

#### ***Wirkungen von Nirmatrelvir/Ritonavir auf andere Arzneimittel***

Die Einleitung einer Behandlung mit dem CYP3A-Inhibitor Nirmatrelvir/Ritonavir bei Patient:innen, die über CYP3A metabolisierte Arzneimittel erhalten, oder der Beginn einer Anwendung von über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln bei Patient:innen, die bereits Nirmatrelvir/Ritonavir einnehmen, kann die Plasmakonzentrationen von über CYP3A metabolisierten Arzneimitteln erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### *Gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir mit Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren*

Eine multidisziplinäre Gruppe (z. B. aus Ärzt:innen, Fachärzt:innen für immunsuppressive Therapien und/oder Fachärzt:innen für klinische Pharmakologie) muss konsultiert werden, um mit der Komplexität dieser gleichzeitigen Anwendung umzugehen, indem die Konzentrationen des Immunsuppressivums im Blut engmaschig und regelmäßig überwacht werden und die Dosis des Immunsuppressivums gemäß den aktuellen Leitlinien angepasst wird (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### *Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Nirmatrelvir/Ritonavir*

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

In Tabelle 3-16 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 Patient:innen sollten auf mögliche Nebenwirkungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln überwacht werden.

### ***Überempfindlichkeitsreaktionen***

Bei Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir wurde über Anaphylaxie, Überempfindlichkeitsreaktionen und schwerwiegende Hautreaktionen (einschließlich toxisch-epidermaler Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung dieses Arzneimittels sofort abzubrechen und eine geeignete medikamentöse Behandlung und/ oder unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

***Schwere Leberfunktionsstörung***

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

***Hepatotoxizität***

Bei Patient:innen, die mit Ritonavir behandelt wurden, sind eine Erhöhung hepatischer Transaminasen sowie eine klinisch manifeste Hepatitis und Ikterus aufgetreten. Dieses Arzneimittel sollte deshalb bei Patient:innen mit vorbestehenden Lebererkrankungen, Leberenzymveränderungen oder Hepatitis mit Vorsicht angewendet werden.

***Erhöhung des Blutdrucks***

Während der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir wurden Fälle von Hypertonie berichtet, die im Allgemeinen nicht schwerwiegend und vorübergehend waren. Insbesondere bei älteren Patient:innen ist besondere Vorsicht, einschließlich einer regelmäßigen Kontrolle des Blutdrucks, geboten, da bei ihnen das Risiko für das Auftreten schwerwiegender Komplikationen von Hypertonie erhöht ist.

***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******Lactose***

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

***Natrium***

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

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*****Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Nirmatrelvir/Ritonavir***

Nirmatrelvir und Ritonavir sind CYP3A-Substrate.

Die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir und Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, kann die Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir und Ritonavir verringern und die therapeutische Wirkung von Nirmatrelvir/Ritonavir reduzieren.

Die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir und Arzneimitteln, die CYP3A4 inhibieren, kann die Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir und Ritonavir erhöhen.

### ***Wirkungen von Nirmatrelvir/Ritonavir auf andere Arzneimittel***

#### *Arzneimittel, die CYP3A4-Substrate sind*

Nirmatrelvir/Ritonavir ist ein starker CYP3A-Inhibitor und erhöht die Plasmakonzentrationen primär über CYP3A metabolisierter Arzneimittel. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir mit Arzneimitteln mit stark CYP3A-abhängiger Clearance, bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/ oder lebensbedrohlichen Reaktionen einhergehen, kontraindiziert (siehe Tabelle 3-16). Die gleichzeitige Anwendung von anderen CYP3A4-Substraten, die zu potenziell signifikanten Wechselwirkungen führen können (siehe Tabelle 3-16), sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt.

#### *Arzneimittel, die CYP2D6-Substrate sind*

Gemäß In-vitro-Studien hat Ritonavir eine hohe Affinität zu verschiedenen Cytochrom-P450 (CYP)-Isoformen und kann die Oxidation in der folgenden Reihenfolge inhibieren: CYP3A4 > CYP2D6. Die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir mit Arzneimitteln, die CYP2D6-Substrate sind, kann die CYP2D6-Substratkonzentration erhöhen.

#### *Arzneimittel, die P-Glykoprotein-Substrate sind*

Nirmatrelvir/Ritonavir weist ebenfalls eine hohe Affinität zum P-Glykoprotein (P-gp) auf und hemmt diesen Transporter, daher ist bei gleichzeitiger Gabe Vorsicht geboten. Es sollte eine engmaschige Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels erfolgen, und die Dosis kann entsprechend reduziert oder die gleichzeitige Anwendung vermieden werden.

Nirmatrelvir/Ritonavir kann die Glucuronidierung und Oxidation durch CYP1A2, CYP2B6, 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.

Gemäß In-vitro-Studien besteht das Potenzial, dass Nirmatrelvir MDR1 und OATP1B1 in klinisch relevanten Konzentrationen hemmt.

Die mit Nirmatrelvir/Ritonavir durchgeführten Studien zu den Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln zeigen, dass die Wechselwirkungen primär auf Ritonavir zurückzuführen sind. Daher gelten die Arzneimittelwechselwirkungen von Ritonavir auch für Nirmatrelvir/Ritonavir.

Die in Tabelle 3-16 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 3-16: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse (AUC-Veränderung, C <sub>max</sub> -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).
	↑Tamsulosin	Tamsulosin wird weitgehend metabolisiert, hauptsächlich durch CYP3A4 und CYP2D6, die beide von Ritonavir gehemmt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ist zu vermeiden.
Amphetamin-Derivate	↑Amphetamin	Ritonavir, bei Anwendung in hoher Dosierung im Einklang mit seinem vorhergehenden Anwendungsgebiet 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.
Analgetika	↑Buprenorphin (57 %, 77 %)	Der Anstieg der Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und seinen aktiven Metaboliten führte bei Opioid-toleranten Patient:innen nicht zu klinisch signifikanten pharmakodynamischen Veränderungen. Deshalb ist eine Dosisanpassung von Buprenorphin bei gleichzeitiger Anwendung möglicherweise nicht notwendig.
	↑Fentanyl, ↑Oxycodon	Ritonavir inhibiert CYP3A4 und infolgedessen ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentrationen dieser narkotischen Analgetika erhöhen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung mit Paxlovid notwendig ist, ist eine Dosisreduktion der narkotischen Analgetika in Betracht zu ziehen, und die therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen (einschließlich Atemdepression) sind engmaschig zu überwachen. Für weitere Informationen siehe die jeweiligen Fachinformationen.
	↓Methadon (36 %, 38 %)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, kann aufgrund der Induktion der Glucuronidierung eine Dosiserhöhung von Methadon notwendig werden. Patient:innen unter Methadonsubstitution sind engmaschig auf Anzeichen von Entzugserscheinungen zu

		überwachen. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen der:s Patient:innen auf die Methadon-Therapie muss eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.
	↓Morphin	Aufgrund der Induktion der Glucuronidierung kann bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, der Morphinspiegel erniedrigt werden.
	↑Pethidin	Die gleichzeitige Anwendung könnte zu verstärkten oder verlängerten Opioideffekten führen. Ist die gleichzeitige Anwendung erforderlich, muss eine Dosisreduktion von Pethidin in Betracht gezogen werden. Patient:innen sind auf Atemdepression und Sedierung zu überwachen.
	↓Piroxicam	Verringerte Piroxicam-Exposition aufgrund der CYP2C9-Induktion durch Nirmatrelvir/Ritonavir.
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	↑Amiodaron, ↑Flecainid	Da ein Risiko für eine erhebliche Erhöhung der Exposition gegenüber Amiodaron oder Flecainid und somit auch für damit verbundene unerwünschte Ereignisse besteht, sollte eine gleichzeitige Anwendung nicht erfolgen, es sei denn, eine multidisziplinäre Konsultation kann eingeholt werden, um sie sicher zu steuern.
	↑Digoxin	Diese Wechselwirkung könnte auf eine Veränderung des P-gp-vermittelten Digoxin-Effluxes durch Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, beruhen. Es ist zu erwarten, dass sich die Konzentration von Digoxin erhöht. Wenn möglich, sollten die Digoxin-Spiegel und die Sicherheit und Wirksamkeit der Digoxin-Anwendung überwacht werden.
	↑Disopyramid	Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Disopyramid erhöhen. Dies könnte zu einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse, wie z. B. Herzrhythmusstörungen, führen. Vorsicht ist geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Disopyramid wird empfohlen, sofern verfügbar.

	<p>↑Dronedaron, ↑Propafenon, ↑Chinidin</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Dronedaron, Propafenon und Chinidin erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p>
Antiasthmatika	<p>↓Theophyllin (43 %, 32 %)</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir kann durch eine CYP1A2-Induktion eine erhöhte Dosis von Theophyllin erforderlich sein.</p>
Arzneimittel gegen Krebserkrankungen	<p>↑Abemaciclib</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. Patient:innen sind auf Abemaciclib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.</p>
	<p>↑Afatinib</p>	<p>Die Serumkonzentration erhöht sich möglicherweise aufgrund der akuten Inhibition des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP) und des P-gp durch Ritonavir. Das Ausmaß der Erhöhung der AUC und maximalen Steady-State-Konzentration (C<sub>max</sub>) ist abhängig vom Zeitpunkt der Anwendung von Ritonavir. Vorsicht ist bei der Anwendung von Afatinib mit Nirmatrelvir/Ritonavir geboten (siehe Fachinformation zu Afatinib). Patient:innen sind auf Afatinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.</p>
	<p>↑Apalutamid</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 ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p>
	<p>↑Ceritinib</p>	<p>Die Serumkonzentration von Ceritinib erhöht sich möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Ritonavir. Vorsicht ist geboten bei der</p>

		Anwendung von Ceritinib mit Nirmatrelvir/Ritonavir. Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe Fachinformation zu Ceritinib. Patient:innen sind auf Ceritinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.
	↑Dasatinib, ↑Nilotinib, ↑Vinblastin, ↑Vincristin	Die Serumkonzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir ansteigen und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen erhöhen.
	↑Encorafenib, ↑Ivosidenib	Wenn Encorafenib oder Ivosidenib gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, sind die Serumkonzentrationen von Encorafenib oder Ivosidenib möglicherweise erhöht, wodurch das Toxizitätsrisiko, einschließlich des Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen, wie der Verlängerung des QT-Intervalls, erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib oder Ivosidenib ist zu vermeiden. Überwiegt der Nutzen das Risiko und Ritonavir muss angewendet werden, müssen die Patient:innen sorgfältig überwacht werden.
	Enzalutamid	Enzalutamid ist ein starker CYP3A4-Induktor. Dies kann zu einer verminderten Nirmatrelvir/Ritonavir-Exposition, einem potenziellen Verlust des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenz führen. Die gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid mit Nirmatrelvir/Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
	↑Fostamatinib	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.
	↑Ibrutinib	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.
	↑Neratinib	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).
	↑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 Patient:innen, die die Dosisescalation abgeschlossen haben und auf eine konstante Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-Dosis auf 100 mg oder weniger (oder um mindestens 75 %, falls bereits aus anderen Gründen angepasst) verringert werden, wenn gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren angewendet werden.
Antikoagulanzen	↑Apixaban	Die Kombination von P-gp und starken CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Blutspiegel von Apixaban und das Risiko für Blutungen. Die Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Apixaban mit Nirmatrelvir/Ritonavir hängen von der Apixaban-Dosis ab. Apixaban-Dosen von 5 mg oder 10 mg zweimal täglich sollten um 50 % verringert werden. Bei Patient:innen, die bereits zweimal täglich 2,5 mg Apixaban erhalten, sollte die gleichzeitige Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir vermieden werden.
	↑Dabigatran (94 %, 133 %)*	Bei gleichzeitiger Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir wird eine Erhöhung der Dabigatran-Konzentrationen erwartet, die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Daher ist die Dabigatran-Dosis zu reduzieren oder die gleichzeitige Anwendung zu vermeiden.
	↑Rivaroxaban (153 %, 53 %)	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 Nirmatrelvir/Ritonavir bei Patient:innen, die Rivaroxaban erhalten, nicht empfohlen.
	Warfarin, ↑↓S-Warfarin (9 %, 9 %), ↓↔R-Warfarin (33 %)	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.
Antikonvulsiva	Carbamazepin*, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon	Carbamazepin erniedrigt die AUC bzw. Cmax von Nirmatrelvir um 55 % bzw. 43 %. Phenobarbital, Phenytoin und Primidon 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, Phenytoin und Primidon mit Nirmatrelvir/Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
	↑Clonazepam	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir kann eine Dosisreduktion von Clonazepam erforderlich sein, und eine klinische Überwachung wird empfohlen.
	↓Divalproex, Lamotrigin	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.
Antikortikosteroide	↑Ketoconazol (3,4-fach, 55 %)	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.

Antidepressiva	↑Amitriptylin, Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin	Ritonavir, bei Anwendung in hoher Dosierung im Einklang mit seinem vorhergehenden Anwendungsgebiet 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.
Arzneimittel gegen Gicht	↑Colchicin	Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir wird ein Anstieg der Colchicin-Konzentration erwartet. Lebensbedrohliche und tödliche Wechselwirkungen wurden von Patient:innen 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).
Antivirale Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen	↑Glecaprevir/ Pibrentasvir	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der P-gp-,BCRP- und OATP1B-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.
	↑Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der OATP1B-Inhibition durch Ritonavir erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und Nirmatrelvir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir.
Antihistaminika	↑Fexofenadin	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, kann den P-gp-vermittelten Fexofenadin-Efflux verändern und die Fexofenadin-Konzentration steigern.
	↑Loratadin	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Loratadin erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung

		von Loratadin mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.
	↑Terfenadin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Terfenadin. Dadurch erhöht sich das Risiko schwerer Herzrhythmusstörungen durch diesen Wirkstoff. Die gleichzeitige Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
HIV-Arzneimittel	↑Bictegravir/ ↔Emtricitabin/ ↑Tenofovir	Ritonavir kann die Plasmakonzentrationen von Bictegravir durch CYP3A-Inhibition signifikant erhöhen. Es wird erwartet, dass Ritonavir die Resorption von Tenofoviralfenamid durch Inhibition von P-gp erhöht, wodurch sich die systemische Konzentration von Tenofovir erhöht.
	↑Efavirenz (21 %)	Eine höhere Nebenwirkungsrate (z. B. Schwindelgefühl, Übelkeit, Parästhesien) und abnormale Laborwerte (erhöhte Leberenzyme) wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz mit Ritonavir beobachtet. Für weitere Informationen sollte die Efavirenz Fachinformation zu Rate gezogen werden.
	↑Maraviroc (161 %, 28 %)	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 Informationen sollte die Maraviroc Fachinformation zu Rate gezogen werden.
	↓Raltegravir (16 %, 1 %)	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Raltegravir resultiert in einer geringfügigen Abnahme der Raltegravir-Plasmakonzentrationen.
	↓Zidovudin (25 %, nicht ermittelt)	Ritonavir induziert möglicherweise die Glucuronidierung von Zidovudin. Dies äußert sich in einer leichten Erniedrigung der Zidovudin-Plasmakonzentrationen. Eine Dosisanpassung sollte nicht notwendig sein.
Antiinfektiva	↓Atovaquon	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.

	↑Bedaquilin	Wechselwirkungsstudien, in denen nur Ritonavir angewendet wurde, sind nicht verfügbar. Aufgrund des Risikos von unerwünschten Ereignissen, 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).
	↑Clarithromycin (77 %, 31 %), ↓14-OH-Clarithromycin-Metabolit (100 %, 99 %)	Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patient:innen mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion erforderlich sein. Clarithromycin-Dosierungen, die mehr als 1 g pro Tag betragen, dürfen nicht zusammen mit Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, verabreicht werden. Bei Patient:innen mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung sollte eine Reduktion der Clarithromycin-Dosis in Betracht gezogen werden: Reduktion der Clarithromycin-Dosis um 50 % bei Patient:innen mit einer Kreatininclearance von 30 bis 60 ml/min (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu Patient:innen mit schwerer Nierenfunktionsstörung).
	Delamanid	Wechselwirkungsstudien, in denen nur Ritonavir angewendet wurde, sind nicht verfügbar. In einer Wechselwirkungsstudie bei gesunden Probanden mit 100 mg Delamanid zweimal täglich und 400/100 mg Lopinavir/Ritonavir zweimal 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-Überwachung während der gesamten Nirmatrelvir/Ritonavir-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Fachinformation zu Delamanid).
	↑Erythromycin ↑Itraconazol*	Itraconazol erhöht die AUC bzw. C <sub>max</sub> von Nirmatrelvir um 39 % bzw. 19 %. Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, hemmt CYP3A4, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Itraconazol und Erythromycin erwartet. Bei

		gleichzeitiger Anwendung von Erythromycin oder Itraconazol mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.
	↑Fusidinsäure (systemischer Weg)	In Anbetracht des Risikos für eine erhebliche Erhöhung der Exposition gegenüber Fusidinsäure (systemischer Weg) und damit verbundener unerwünschter Ereignisse sollte eine gleichzeitige Anwendung nicht erfolgen, es sei denn, eine multidisziplinäre Konsultation kann eingeholt werden, um sie sicher zu steuern.
	↑Rifabutin (4-fach, 2,5-fach), ↑25-O-desacetyl Rifabutin-Metabolit (38-fach, 16-fach)	Aufgrund der Hemmung von CYP3A4 durch Ritonavir ist eine Erhöhung der Rifabutin-Exposition zu erwarten. Die Konsultation einer multidisziplinären Gruppe wird empfohlen, um die gleichzeitige Anwendung und die Notwendigkeit einer Verringerung der Rifabutin-Dosis sicher zu steuern.
	Rifampicin, Rifapentin	Rifampicin und Rifapentin sind starke CYP3A4-Induktoren. Dies kann zu einer verringerten Nirmatrelvir-/Ritonavir-Exposition, einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenz führen. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin oder Rifapentin mit Nirmatrelvir/Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
	Sulfamethoxazol/ Trimethoprim	Eine Dosisanpassung von Sulfamethoxazol/Trimethoprim während der gleichzeitigen Ritonavir-Behandlung sollte nicht notwendig sein.
	↓Voriconazol (39 %, 24 %)	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.
Antiparasitika	↓Albendazol	Infolge der Induktion durch Ritonavir kann eine signifikante Abnahme der Plasmakonzentrationen von Albendazol und seines aktiven Metaboliten auftreten, mit dem Risiko einer verminderten Wirksamkeit von Albendazol. Eine klinische Überwachung des therapeutischen Ansprechens und eine mögliche Anpassung der Albendazol-Dosierung während der Behandlung mit

		Nirmatrelvir/Ritonavir und nach dem Absetzen wird empfohlen.
Antipsychotika	↑Clozapin,	In Anbetracht des Risikos für eine Erhöhung der Exposition gegenüber Clozapin und damit verbundener unerwünschter Ereignisse sollte eine gleichzeitige Anwendung nicht erfolgen, es sei denn, eine multidisziplinäre Konsultation kann eingeholt werden, um sie sicher zu steuern.
	↑Haloperidol, ↑Risperidon, ↑Thioridazin	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.
	↑Lurasidon	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).
	↑Pimozid	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Pimozid erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
	↑Quetiapin	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).
Arzneimittel zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie	↑Silodosin	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund des Potenzials für orthostatische Hypotonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
β2-Agonist (lang wirksam)	↑Salmeterol	Ritonavir inhibiert CYP3A4, und infolgedessen wird eine deutliche Erhöhung der Plasmakonzentration von Salmeterol erwartet, was zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Salmeterol führt, einschließlich QT-Verlängerung, Herzklopfen und Sinustachykardie. Deshalb ist eine

		gleichzeitige Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir zu vermeiden.
Calciumkanalblocker	<p>↑Amlodipin,          ↑Diltiazem,          ↑Felodipin,          ↑Nicardipin,          ↑Nifedipin,          ↑Verapamil</p>	<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. Es sollte eine Konsultation einer multidisziplinären Gruppe erfolgen, um den besten Umgang mit den Arzneimittelwechselwirkungen durch eine Dosisverringern oder sogar ein vorübergehendes Absetzen des Calciumkanalblockers bei gleichzeitiger Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir zu bestimmen. Außerdem sollten die Patient:innen bei gleichzeitiger Anwendung sorgfältig auf die therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen überwacht werden. Für weitere Informationen siehe Fachinformationen des jeweiligen Calciumkanalblockers.</p>
	↑Lercanidipin	<p>In Anbetracht des Risikos eines signifikanten Anstiegs der Lercanidipin-Exposition und der damit verbundenen unerwünschten Ereignisse sollte eine gleichzeitige Anwendung nicht erfolgen, es sei denn, eine multidisziplinäre Konsultation kann eingeholt werden, um sie sicher zu steuern.</p>
Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen	↑Aliskiren	Die gleichzeitige Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ist zu vermeiden.
	↑Cilostazol	Eine Dosisanpassung von Cilostazol wird empfohlen. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von Cilostazol.
	Clopidogrel	Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Clopidogrel können sich die Konzentrationen des aktiven Metaboliten von Clopidogrel verringern. Eine gleichzeitige Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ist zu vermeiden.
	↑Eplerenon	Die gleichzeitige Anwendung mit Eplerenon ist aufgrund des Potenzials für Hyperkaliämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
	↑Ivabradin	Die gleichzeitige Anwendung mit Ivabradin ist aufgrund des Potenzials für Bradykardie oder Erregungsleitungsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
	↑Ticagrelor	In Anbetracht des Risikos einer erheblichen Erhöhung der Ticagrelor-Exposition und

		der damit verbundenen unerwünschten Ereignisse sollte eine gleichzeitige Anwendung nicht erfolgen, es sei denn, eine multidisziplinäre Konsultation kann eingeholt werden, um sie sicher zu steuern.
Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator- Potentioren	↑Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaft oder, ↑Ivacaftor, ↑Tezacaftor/Ivacaftor	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ist die Dosis zu verringern. Für weitere Informationen siehe die jeweiligen Fachinformationen.
	Lumacaftor/Ivacaftor	Aufgrund eines möglichen Verlusts des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenz ist die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation)
Dipeptidylpeptidase- 4(DPP4)-Inhibitoren	↑Saxagliptin	Eine Dosisanpassung von Saxagliptin auf 2,5 mg einmal täglich wird empfohlen.
Endothelin-Rezeptor- Antagonisten	↑Bosentan	Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Ritonavir führte zu einer Erhöhung der C <sub>max</sub> und AUC von Bosentan. Eine gleichzeitige Anwendung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ist zu vermeiden. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von Bosentan.
	↑Riociguat	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).
Ergotaminderivate	↑Dihydroergotamin, ↑Ergometrin, ↑Ergotamin, ↑Methylethergometrin	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Ergotaminderivaten erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
GI-motilitätsmodifi- zierende 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).
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	↑Lovastatin, Simvastatin	Bei HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Lovastatin und Simvastatin, deren Metabolisierung in hohem Ausmaß von CYP3A abhängt, wird bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir in hoher Dosierung im Einklang mit seinem vorhergehenden Anwendungsgebiet als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik eine deutlich erhöhte Plasmakonzentration erwartet. Da eine erhöhte Konzentration von Lovastatin und Simvastatin Patient:innen für Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, prädisponieren kann, ist die Kombination dieser Arzneimittel mit Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
	↑Atorvastatin, Rosuvastatin (31 %, 112 %)*	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.
	↑Fluvastatin, Pravastatin	Die Metabolisierung von Pravastatin und Fluvastatin hängt nicht von CYP3A ab. Die Pravastatin- und Fluvastatin-Exposition könnte jedoch aufgrund einer Inhibition von Transportern erhöht sein. Während der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir sollte eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Pravastatin und Fluvastatin in Betracht gezogen werden.
Hormonelle Kontrazeptiva	↓Ethinylestradiol (40 %, 32 %)	Aufgrund der Erniedrigung der Ethinylestradiol-Konzentration müssen bei gleichzeitiger Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir und bis zu einem Menstruationszyklus nach Beendigung der Einnahme von Nirmatrelvir/Ritonavir Barriere-oder andere nicht-hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden. Ritonavir kann das Blutungsverhalten ändern und reduziert die Wirksamkeit östrogenhaltiger Kontrazeptiva.

Immunsuppressiva	↑Voclosporin	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund des Potenzials für akute und/oder chronische Nephrotoxizität kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
	<p>Calcineurin-Inhibitoren:          ↑Ciclosporin,          ↑Tacrolimus</p> <p>mTOR-Inhibitoren:          ↑Everolimus,          ↑Sirolimus</p>	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik, hemmt CYP3A4, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus erwartet. Die gleichzeitige Anwendung sollte nur bei engmaschiger und regelmäßiger Überwachung der Konzentrationen des Immunsuppressivums im Blut in Betracht gezogen werden, um die Dosis des Immunsuppressivums gemäß den aktuellen Leitlinien zu reduzieren und eine Überdosierung und eine anschließende Zunahme schwerwiegender Nebenwirkungen des Immunsuppressivums zu vermeiden. Es ist wichtig, dass die engmaschige und regelmäßige Überwachung nicht nur während der gleichzeitigen Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir erfolgt, sondern auch nach der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir fortgesetzt wird. Wie allgemein für das Management von Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln empfohlen, ist die Konsultation einer multidisziplinären Gruppe erforderlich, um die Komplexität dieser gleichzeitigen Anwendung zu bewältigen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
Januskinase (JAK)-Inhibitoren	↑Tofacitinib	Eine Dosisanpassung von Tofacitinib wird empfohlen. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von Tofacitinib.
	↑Upadacitinib	Die Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Upadacitinib mit Nirmatrelvir/Ritonavir hängen vom Anwendungsgebiet von Upadacitinib ab. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von Upadacitinib.
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).

Arzneimittel gegen Migräne	↑Eletriptan	Die gleichzeitige Anwendung von Eletriptan innerhalb von mindestens 72 Stunden nach Nirmatrelvir/Ritonavir ist aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, einschließlich kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten	↑Finerenon	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, einschließlich Hyperkaliämie, Hypotonie und Hyponatriämie, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Muskarinrezeptor-Antagonist	↑Darifenacin	In Anbetracht des Risikos eines erheblichen Anstiegs der Darifenacin-Exposition und der damit verbundenen unerwünschten Ereignisse sollte eine gleichzeitige Verabreichung nicht erfolgen, es sei denn, eine multidisziplinäre Konsultation kann eingeholt werden, um sie sicher zu steuern.
	↑Solifenacin	In Anbetracht des Risikos eines erheblichen Anstiegs der Exposition gegenüber Solifenacin und der damit verbundenen unerwünschten Ereignisse sollte eine gleichzeitige Anwendung nicht erfolgen, es sei denn, eine multidisziplinäre Konsultation kann eingeholt werden, um sie sicher zu steuern.
Neuropsychiatrische Wirkstoffe	↑Aripiprazol, ↑Brexpiprazol	Eine Dosisanpassung von Aripiprazol und Brexpiprazol wird empfohlen. Für weitere Informationen siehe Fachinformationen von Aripiprazol und Brexpiprazol.
	↑Cariprazin	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund der erhöhten Plasmaexposition von Cariprazin und seinen aktiven Metaboliten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Opioid-Antagonisten	↑Naloxegol	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund möglicher Opioid-Entzugssymptome kontraindiziert (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, Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil mit Nirmatrelvir/Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Sedativa/ Hypnotika	↑Alprazolam (2,5-fach, ↔)	Der Metabolismus von Alprazolam wird nach Anwendung von Ritonavir inhibiert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam mit Ritonavir in hoher Dosierung im Einklang mit seinem

		vorhergehenden Anwendungsgebiet als antiretrovirales Arzneimittel oder zur Verbesserung der Pharmakokinetik ist in den ersten Tagen bis zur Induktion des Alprazolam-Metabolismus Vorsicht geboten.
	↑Buspiron	Ritonavir, dosiert zur Verbesserung der Pharmakokinetik oder als antiretrovirales Arzneimittel, inhibiert CYP3A, und infolgedessen wird eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Buspiron erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron mit Ritonavir wird eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.
	↑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).
	↑Oral angewendetes Midazolam (1330 %, 268 %)* und parenteral angewendetes Midazolam	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 ist die gleichzeitige Anwendung von Nirmatrelvir/Ritonavir zusammen mit oralem Midazolam kontraindiziert (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 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.

	↑Triazolam (> 20-fach, 87 %)	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Triazolam erhöhen und ist deshalb kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
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 (zweimal 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.
Steroide	Budesonid, Injizierbares oder Inhalierbares, Fluticasonpropionat, Triamcinolon	Es wurden Fälle von systemischen Effekten der Kortikosteroide, einschließlich Cushing-Syndrom und Suppression der Nebennierenfunktion (die Cortisol-Plasmakonzentrationen sanken um 86 %), bei Patient:innen 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 in hoher Dosierung im Einklang mit seinem vorhergehenden Anwendungsgebiet 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 Glukokortikoid-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.
	↑Dexamethason	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.
	↑Prednisolon (28 %, 9 %)	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.
Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie	Levothyroxin	Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle einer möglichen Wechselwirkung zwischen Ritonavir-haltigen Produkten und Levothyroxin berichtet. Bei Patient:innen, die mit Levothyroxin behandelt werden, sollte mindestens ein Monat nach Beginn und/ oder Ende der Therapie mit Ritonavir eine Überwachung der Thyreoidea-stimulierendes Hormon-Werte erfolgen.
Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten	↑Tolvaptan	Die gleichzeitige Anwendung ist aufgrund des Potenzials für Dehydratation, Hypovolämie und Hyperkaliämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AUC: Fläche unter der Kurve (area under the curve); BCRP: Brustkrebs-Resistenzprotein; C<sub>max</sub>: maximale Steady-State-Konzentrations</p> <p>*Ergebnisse aus mit Nirmatrelvir/Ritonavir durchgeführten Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p>		

## Fertilität, 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 diesem Arzneimittel und als Vorsichtsmaßnahme für 7 Tage nach Abschluss der Behandlung 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 diesem Arzneimittel und bis zum ersten Menstruationszyklus nach Beendigung der Behandlung 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).

Die Anwendung von Paxlovid 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 diesem Arzneimittel.

### ***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.

### ***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**

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

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

Nicht zutreffend.

#### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

*Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen 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.*

Die folgenden Informationen wurden Anhang 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.*

Nicht zutreffend.

#### **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.*

*Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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.*

Die folgenden Informationen wurden Anhang IID (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) der EPAR-Produktinformation von Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) entnommen:

### Risk-Management-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (*Marketing Authorisation Holder*, MAH) 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 EMA;
- 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).

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

Nicht zutreffend.

#### 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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

*Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan 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.*

Die im RMP entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-17 aufgeführt (3).

Tabelle 3-17: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung des Risk-Management Plans

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	
Keine	Keine
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	
Keine	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>	
Anwendung bei Patient:innen mit Leberfunktionsstörung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschrieben in Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2 der Fachinformation</li> <li>• Neben der Fach- und Gebrauchsinformation umfassen die Maßnahmen die Packungsgröße und den rechtlichen Status des Medikaments</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><u>Weitere Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Durchführung einer PASS (Studie C4671047) bei mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung.</li> <li>• Beschrieben in II.C des RMP (Überblick zu dem Entwicklungsplan nach der Zulassung)</li> </ul>
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschrieben in Abschnitt 4.6 der Fachinformation</li> <li>• Neben der Fach- und Gebrauchsinformation umfassen die Maßnahmen die Packungsgröße und den rechtlichen Status des Medikaments</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><u>Weitere Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Durchführung einer PASS (Studie C46710379) bei schwangeren Frauen.</li> <li>• Beschrieben in II.C des RMP (Überblick zu dem Entwicklungsplan nach der Zulassung).</li> </ul>
PASS: Post-Authorisation Safety Study; RMP: Risk-Management-Plan	

### ***Weitere Studien im Rahmen des Post-Authorisierungs-Plans***

#### *Post-Authorisation Safety Study in der Schwangerschaft*

Das Ziel der Studie ist die Untersuchung der Sicherheit von Nirmatrelvir/Ritonavir in der Schwangerschaft bei Patientinnen mit COVID-19. Untersucht werden sollen die Geburtenprävalenz sowie das Prävalenzverhältnis und die Prävalenzdifferenz des Ausgangs der Schwangerschaft. Des Weiteren werden die Auswirkungen des Wirkstoffs auf die Kinder und Mütter untersucht. Von Interesse ist der Vergleich von Nirmatrelvir/Ritonavir zu Molnupiravir (oder anderen vergleichbare Medikamente zur Behandlung von COVID-19), oder im Vergleich zu Frauen mit COVID-19, die während der Schwangerschaft keine COVID-19-Therapie erhalten.

Darüber hinaus sollen explorativ Auswirkungen auf die Mütter erfasst werden, die im Laufe der Studie identifiziert werden.

#### *Post-Authorisation Safety Study bei moderater und schwerwiegender Leberfunktionsstörung*

Das Ziel der Studie ist die Untersuchung der Sicherheit von Nirmatrelvir/Ritonavir in Patient:innen mit moderater und schwerwiegender Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Molnupiravir (oder anderen vergleichbare Medikamente zur Behandlung von COVID-19), oder

im Vergleich zu Patient:innen ohne COVID-19-Therapie. Untersucht werden sollen Schweregrad und Häufigkeit von Nebenwirkungen, gegenüber den Vergleichsgruppen, die aus einer Überdosierung aufgrund einer eingeschränkten Leberfunktion resultieren.

Darüber hinaus sollen die sicherheitsrelevanten Ereignisse untersucht werden, die eine Hospitalisierung oder einen Besuch der Notaufnahme erfordern.

*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 Patient:innen 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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

*Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.*

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 Patient:innen 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.*

*Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 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.*

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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

*Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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. Pfizer Europe MA EEIG (Pfizer). EPAR-Produktinformation Paxlovid®; 2025. Abrufbar unter: URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_de.pdf).
3. Pfizer Inc. EU Risk Management Plan For Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir): RMP Version number: 4.2; 2025. Abrufbar unter: URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/paxlovid-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/paxlovid-epar-risk-management-plan_en.pdf).

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-18 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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 von November 2025 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, 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 3-18 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 Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

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>.

### **3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben**

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen

Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.*

Nirmatrelvir/Ritonavir erhielt bereits am 28. Januar 2022 die Zulassung für das Inverkehrbringen in der EU (1). Dementsprechend sind die Angaben in Abschnitt 3.6 gemäß Modulvorlage nicht erforderlich.

Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	<Studie 1>							
	<Studie 2>							
<b>Gesamt</b>								
<b>In Prozent (%)</b>								
<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Pfizer Europe MA EEIG (Pfizer). EPAR-Produktinformation Paxlovid®; 2025. Abrufbar unter: URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_de.pdf).