

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder  
während ihrer 1. RSV-Saison)

Vom 15. August 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nirsevimab (Beyfortus) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	11
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>13</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>13</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können .....</b>	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>21</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Niresvimab (Beyfortus) wurde am 1. September 2023 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 31. Mai 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Nirsevimbab in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 11. Juli 2023 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des Weiteren vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt.

Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde jedoch nicht innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat daher fristgerecht am 29. Februar 2024, d.h. sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nirsevimab mit dem Anwendungsgebiet „Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Nirsevimab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nirsevimab (Beyfortus) gemäß Fachinformation**

Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison.

Beyfortus sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.08.2024):**

Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), bei denen Palivizumab angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirsevimab:

Palivizumab

- b) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirsevimab:

Beobachtendes Abwarten

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse 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 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA 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 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.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet für die Prävention RSV-bedingter Infektionen der unteren Atemwege bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ist neben Nirsevimab der Wirkstoff Palivizumab zugelassen.
- zu 2. Eine alleinige nicht-medikamentöse Behandlung kommt zur Prävention RSV-bedingter Infektionen der unteren Atemwege nicht in Betracht.
- zu 3. Zur Prävention RSV-bedingter Infektionen der unteren Atemwege liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor. Es liegt jedoch ein Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 2. November 2023 vor, welcher für beide Patientenpopulationen zu berücksichtigen ist.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Der vorliegende Evidenzkörper umfasst neben der deutschen S2k-Leitlinie „zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“, systematische Reviews und Cochrane Reviews.

Gemäß des Therapiehinweises zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 2. November 2023<sup>2</sup> stellt die Intervention für folgende Kinder eine Sekundärprophylaxe dar: Kinder, die wegen einer bronchopulmonalen Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten, Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern, Kinder mit Trisomie 21 und Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (SSW) (34 (+6)) geboren wurden.

In der Gesamtschau lässt sich aus der aggregierten Evidenz für a) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, auch eine Empfehlung für eine gezielte Prophylaxe mit Palivizumab ableiten. Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 2. November 2023 wird entsprechend - insbesondere hinsichtlich der Palivizumab-Eignung - in der Indikation berücksichtigt.

In Ermangelung verfügbarer Optionen wird für Nirsevimab zur Prävention von durch das RSV verursachten Erkrankungen der unteren Atemwege bei b) Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 2. November 2023 wird dabei auch für Patientenpopulation b) berücksichtigt.

Für Nirsevimab zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen es sich nicht um eine Sekundärprophylaxe handelt, wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, da diese Indikation derzeit nicht dem Geltungsbereich nach § 35a SGB V unterliegt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nirsevimab wie folgt bewertet:

- a) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), bei denen Palivizumab angezeigt ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### *Begründung*

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der Studie MEDLEY vor. Bei der Studie MEDLEY handelt es sich um eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Nirsevimab mit Palivizumab bei Kindern in ihrem 1. Lebensjahr, in ihrer ersten RSV-Saison.

Die Studie umfasst eine Frühgeborenenkohorte und eine Kohorte mit Kindern, die an einer bronchopulmonalen Dysplasie oder einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler vorerkrankt sind.

In die Frühgeborenenkohorte wurden gemäß Studienprotokoll Kinder mit einem Gestationsalter von  $\leq 35$  Wochen eingeschlossen, die für Palivizumab geeignet sind. Kinder in der Frühgeborenen-Kohorte wiesen weder eine bronchopulmonale Dysplasie noch einen hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler auf.

Insgesamt wurden 925 Kinder in die Studie eingeschlossen; 615 Kinder in die Frühgeborenenkohorte und 310 Kinder in die Kohorte mit einer bronchopulmonalen Dysplasie oder einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler. In den Interventionsarm wurden 616 Kinder und in den Vergleichsarm 309 Kinder randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Region und Alter bei Eintritt in die erste RSV-Saison. Die geplante Nachbeobachtung betrug für alle Kinder 360 Tage nach der 1. Dosis (bis Tag 361). Primärer Endpunkt der Studie war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit anhand von Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in der Kategorie Morbidität erhoben.

Die Dosierung von Nirsevimab und Palivizumab erfolgte gemäß Fachinformation.

Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl Ergebnisse für die Gesamtpopulation als auch zu einer Teilpopulation vor. Die Auswertung zur Teilpopulation umfasst 245 Kinder im Interventionsarm und 118 Kinder im Vergleichsarm. In der Teilpopulation berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die Kohorte mit einer bronchopulmonalen Dysplasie oder einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler vollständig und schränkt die Frühgeborenen-Kohorte auf Frühgeborene, geboren in einem Gestationsalter von < 29 Wochen und im Alter von  $\leq 6$  Monate bei Beginn der RSV-Saison, ein.

Gemäß dem aktuellen Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern sowie der S2k-Leitlinie zur Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikokindern besteht aber auch für Frühgeborene im Alter von  $\leq 6$  Monaten zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison und die bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden, die Indikation für eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab. Somit ist auch für diese Kinder, die nicht von der vom pharmazeutischen Unternehmer gebildeten Teilpopulation umfasst sind, eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab angezeigt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen. Diese umfasst zwar auch Frühgeborene, die bei Randomisierung > 6 Monate alt waren bzw. die in einem Gestationsalter von > 35 Wochen geboren wurden und für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab damit nicht angezeigt ist, jedoch beträgt der Anteil bezogen auf die Gesamtpopulation lediglich maximal 15 %.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu Tag 361 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Morbidität

#### *RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege*

Bei dem Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Er umfasst die Komponenten RSV-bedingte Hospitalisierung und RSV-bedingte ambulante Versorgung.

Die Teilkomponente RSV-bedingte Hospitalisierung war definiert als primäre oder nosokomiale Hospitalisierung. Eine primäre Hospitalisierung lag vor, wenn aufgrund einer respiratorischen Infektion der oberen oder unteren Atemwege eine Krankenhauseinweisung erfolgte und innerhalb von 2 Tagen vor oder nach der Einweisung mittels Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) positiv auf eine RSV-Infektion getestet wurde. Eine nosokomiale Hospitalisierung lag vor, wenn während eines

Krankenhausaufenthalts eine neu auftretende Verschlechterung des respiratorischen Status dokumentiert wurde und eine RT-PCR bestätigte RSV-Infektion vorlag. Kinder, die aufgrund einer Infektion der oberen oder unteren Atemwege hospitalisiert wurden, mussten zum respiratorischen Status bei Baseline zurückgekehrt oder von der respiratorischen Erkrankung genesen sein, bevor eine neu aufgetretene RSV-Infektion als nosokomiale Hospitalisierung erfasst wurde.

Die Teilkomponente RSV-bedingte ambulante Versorgung setzt sich zusammen aus der Anzahl der Kindern, die aufgrund einer RSV-Infektion in Klinikambulanz, Akutversorgung und Notfallambulanz versorgt werden mussten.

Für die Erhebung einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege mussten für die Komponenten Hospitalisierung und ambulante Versorgung definierte Kriterien erfüllt sein. Neben einer ärztlichen Untersuchung musste zudem ein positives RT-PCR Testergebnis für eine RSV-Infektion vorliegen. Darüber hinaus musste mindestens ein weiteres Kriterium (Frühgeborenenkohorte: erhöhte Atemfrequenz, Hypoxämie oder klinische Anzeichen einer schweren Atemwegserkrankung; Kinder mit einer bronchopulmonalen Dysplasie oder einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler: erhöhte Atemfrequenz, Hypoxämie, klinische Anzeichen einer schweren Atemwegserkrankung oder Verschreibung neuer oder einer höheren Dosis bestehender Medikamente im Vergleich zu Baseline) erfüllt sein.

Die Operationalisierung beider Teilkomponenten ist geeignet. Daher wird der kombinierte Endpunkt in seiner Gesamtheit für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Auswertungen zum Zeitpunkt Tag 151 stellen vor dem Hintergrund des zu bewertenden Anwendungsgebiets der Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe, während ihrer ersten RSV-Saison, einen relevanten Auswertungszeitpunkt dar. Eine RSV-Saison dauert in der Regel ca. 5 Monate. Auch unter Berücksichtigung der in der Fachinformation angegebenen Wirkdauer der monoklonalen Antikörper und der zugelassenen Anwendung nur während der RSV-Saison werden die Auswertungen zu Tag 151 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies wird durch die Ausführungen der klinischen Fachexperten im Rahmen der mündlichen Anhörung gestützt.

Da RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege auch nach dem Ende der 5-monatigen RSV-Saison noch in relevantem Umfang auftraten und dieser Datenschnitt den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum darstellt, werden die Auswertungen zum Zeitpunkt Tag 361 ebenfalls für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zu berücksichtigen ist ebenfalls, dass die Studie MEDLEY innerhalb der COVID-19-Pandemie durchgeführt wurde. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die allgemeinen infektionsverhindernden Maßnahmen auch RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege zum Teil verhindert wurden bzw. es in dieser Zeit auch außerhalb der Saison relativ viele RSV-Infektionen gab und eine pandemieassoziierte Verschiebung der RSV-Saison stattgefunden hat.

Für den kombinierten Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege, sowie für die Einzelkomponenten, zeigt sich zu den Auswertungszeitpunkten Tag 151 und Tag 361 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.



### Lebensqualität

Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie MEDLEY nicht erhoben.

### Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils zu Tag 361 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der Studie MEDLEY (Vergleich gegenüber Palivizumab) vorgelegt.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu Tag 361 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch in der Kategorie Morbidität ergibt sich zu den Auswertungszeitpunkten Tag 151 und Tag 361 bei dem kombinierten Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten vorgelegt. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht belegt.

#### b) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### *Begründung:*

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studien D5290C00003 und HARMONIE vor.

Bei der Studie D5290C00003 handelt es sich um eine abgeschlossene, doppelblinde, randomisiert kontrollierte Studie zum Vergleich von Nirsevimab gegenüber Placebo zur Vermeidung von RSV-Infektionen der unteren Atemwege. Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der finalen Analyse zu Tag 361 vor.

Eingeschlossen wurden gesunde Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 29 Schwangerschaftswochen + 0 Tage und 34 Schwangerschaftswochen + 6 Tage. Insgesamt wurden 1 453 Kinder in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region und Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung. Es wurden 969 Kinder in den Nirsevimab-Arm und 484 Kinder in den Placebo-Arm eingeschlossen.

Eine zulassungskonforme Dosierung an Nirsevimab erhielten in der Studie D5290C00003 die Teilpopulation der Kinder mit einem Körpergewicht unter 5 kg. Diese Teilpopulation umfasst 570 Kinder im Nirsevimab-Arm und 290 Kinder im Placebo-Arm.

In die Studie D5290C00003 wurden ausschließlich gesunde Frühgeborene im 1. Lebensjahr mit Gestationsalter zwischen 29 Schwangerschaftswochen + 0 Tage und 34 Schwangerschaftswochen + 6 Tage eingeschlossen. Für diese frühgeborenen Kinder kommt eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab gemäß Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern infrage, sofern diese zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison  $\leq 6$  Monate alt sind.

Für Frühgeborene im Alter  $> 6$  Monate kommt eine Sekundärprophylaxe nicht mehr infrage. Dies betrifft in der Gesamtpopulation der Studie 14,3 % der eingeschlossenen Kinder.

Die vorgelegte Teilpopulation mit einem Körpergewicht von unter 5 kg zum Zeitpunkt der Randomisierung, die entsprechend der Fachinformation zulassungskonform mit Nirsevimab behandelt wurden, entspricht daher nicht der vom G-BA festgelegten Patientenpopulation b) der Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt ist.

Die Gesamtpopulation der Studie D5290C00003 ist entsprechend ebenfalls nicht relevant, wobei hinzukommt, dass hier ein Teil der Kinder eine nicht zulassungskonforme Nirsevimab-Dosis erhalten hat.

Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine noch laufende, randomisierte, offene, multizentrische Studie, in der eine Behandlung mit Nirsevimab zur Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen im Vergleich zu keiner Intervention untersucht wird. Eingeschlossen wurden Kinder im Alter von  $\leq 12$  Monaten und einem Gestationsalter von mindestens 29 Schwangerschaftswochen. Damit wurden sowohl Frühgeborene als auch termingerecht geborene Kinder eingeschlossen.

Insgesamt wurden 8 058 Kinder in die Studie HARMONIE eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 (Nirsevimab, N = 4 037 oder keiner Intervention, N = 4 021) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land und Alter der Kinder. Die Behandlung mit Nirsevimab erfolgte entsprechend der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie ist die RSV-bedingte Hospitalisierung. Sekundäre Endpunkte beinhalten u. a. den Endpunkt sehr schwere RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege und Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegte Teilpopulation der Studie HARMONIE umfasst ebenfalls ausschließlich Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29 bis 35 Schwangerschaftswochen. Etwa 20 % der Kinder waren zum Zeitpunkt der Randomisierung bereits älter als 6 Monate und damit war gemäß aktuellem Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern für diese Kinder eine Sekundärprophylaxe nicht angezeigt. Für alle Frühgeborenen der Teilpopulation im Alter von  $\leq 6$  Monaten ist dagegen gemäß aktuellem Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern nicht nur eine Indikation zur Sekundärprophylaxe gegeben, sondern sie sind zudem auch für eine Palivizumab-Behandlung geeignet. Die vorgelegte Teilpopulation der Studie HARMONIE entspricht daher ebenfalls nicht der bestimmten Patientenpopulation b).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, liegen somit keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Beyfortus mit dem Wirkstoff Nirsevimab.

Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), bei denen Palivizumab angezeigt ist
- b) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist

##### *Zu Patientenpopulation a)*

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss Palivizumab bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie MEDLEY vor. Bei der Studie MEDLEY handelt es sich um eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Nirsevimab gegenüber Palivizumab bei Kindern in ihrem 1. Lebensjahr, in ihrer ersten RSV-Saison.

In den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten vorgelegt.

Ein Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit nicht belegt.

##### *Zu Patientenpopulation b)*

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss beobachtendes Abwarten bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Studien D5290C00003 und HARMONIE vor.

Bei der Studie D5290C00003 handelt es sich um eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Nirsevimab gegenüber Placebo. Eingeschlossen wurden gesunde Frühgeborene im 1. Lebensjahr mit Gestationsalter zwischen 29 Schwangerschaftswochen + 0 Tage und 34 Schwangerschaftswochen + 6 Tage. Für diese Kinder kommt jedoch eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab gemäß aktuellem Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern infrage, sofern diese zu Beginn der ersten RSV-Saison  $\leq 6$  Monate alt sind. Für Frühgeborene im Alter  $> 6$  Monate kommt eine Sekundärprophylaxe nicht mehr infrage.

Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine noch laufende, randomisierte, offene Studie zum Vergleich von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation umfasst Frühgeborene im Alter von  $\leq 6$  Monaten, die jedoch gemäß aktuellem Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern nicht nur für eine

Sekundärprophylaxe infrage kommen, sondern auch für eine Palivizumab-Behandlung geeignet sind.

Die vorgelegten Teilpopulationen der Studien D5290C00003 und HARMONIE entsprechen daher jeweils nicht der bestimmten Patientenpopulation b).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, liegen somit keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der Anteilswert der Bundesauswertung Geburtshilfe des IQTiG als Untergrenze, sowie der Anteilswerts aus dem perinatalen Gesundheitsbericht für Europa als Obergrenze, beziehen sich auf Frühgeburten mit < 37 Schwangerschaftswochen. Da nur Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 (+6 Tage) von der Zielpopulation umfasst sind, ist demnach davon auszugehen, dass hierdurch zu viele Fälle erfasst wurden. Des Weiteren bleibt unklar, welche Geburtsmonate bei der Berechnung der Frühgeborenen (Alter ≤ 6 Monate), aufgrund der Variation in der RSV-Saison von Jahr zu Jahr, nicht einzubeziehen sind. Hierdurch ergibt sich eine potenzielle Überschätzung.

Der ermittelte Anteilswert der Untergrenze berücksichtigt ausschließlich Frühgeborene. Da jedoch auch für Kinder mit bestimmten Risikofaktoren eine Indikation zur Sekundärprophylaxe besteht, ist trotz der zuvor beschriebenen überschätzenden Aspekte bei der Untergrenze, insgesamt von einer Unsicherheit auszugehen.

Ausgehend davon, dass ausschließlich Kinder mit Trisomie 21 ohne weitere Risikofaktoren von der Patientenpopulation b) umfasst sind, stellt die Angabe zur Anzahl der Kinder eine Überschätzung dar. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Schätzung des pharmazeutischen Unternehmers Kinder mit einer Immunschwäche, neuromuskulären Erkrankungen und mit zystischer Fibrose (exemplarisch für schwere Lungenerkrankungen) einschließt. Darüber hinaus bleibt unklar, wie hoch der Anteil der Kinder mit Trisomie 21 und weiteren Risikofaktoren ist, welcher der Patientenpopulation a) zuzuordnen wäre.

Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Untergrenze der Patientenpopulation a) als unsicher und die entsprechende Obergrenze als überschätzt einzustufen. Ebenso ist bei der Spanne der Patientenpopulation b) von einer Überschätzung auszugehen.

Eine Schätzung des IQWiG, ausgehend von dem Anteil der Kinder mit Trisomie 21 an den Lebendgeburten abzüglich des Anteils mit den beschriebenen Risikofaktoren, wird daher als geeigneter angesehen. Dies führt trotz weiterhin bestehender Unsicherheitsfaktoren zu einer besseren Annäherung an die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation für die Patientenpopulation b).

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Beyfortus (Wirkstoff: Nirsevimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. August 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_de.pdf)

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2024).

Gemäß der Fachinformation von Nirsevimab erhalten Säuglinge bzw. Kleinkinder mit einem Körpergewicht < 5 kg eine 50-mg-Einmaldosis und Säuglinge bzw. Kleinkinder mit einem Körpergewicht von  $\geq 5$  kg eine 100-mg-Einmaldosis. Laut Fachinformation sollte Nirsevimab bei Kleinkindern vor Beginn der RSV-Saison und bei Säuglingen ab der Geburt bzw. die während der RSV-Saison geboren wurden, angewendet werden.

In dem Therapiehinweis aus der Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie<sup>3</sup> ist der Einsatz von Palivizumab beschrieben, der sich auf die S2k-Leitlinie<sup>4</sup> „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ bezieht. Gemäß des Therapiehinweises ist die Anwendung von Palivizumab am wirtschaftlichsten bei Kindern mit hohem Risiko für schwere Infektionsverläufe im Alter von  $\leq 24$  Lebensmonaten sowie bei Kindern im Alter von  $\leq 6$  Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34+6 SSW) geboren wurden.

Die Anwendung von Palivizumab ist auf 5 Monate begrenzt. Die Dosierung beträgt 15mg/kg KG. Da sich die Dosierung bei diesen besonderen Patientenkollektiv innerhalb der 5 Monate aufgrund der Gewichtszunahme monatlich verändert, wurde für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Palivizumab die Untergrenze mit  $\geq 3,3$  kg bis 6,6 kg und die Obergrenze  $> 10$  kg bis 13,3 kg gemäß des Therapiehinweises herangezogen.

Behandlungsdauer:

- a) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), bei denen Palivizumab angezeigt ist

---

<sup>3</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6264/2023-11-02\\_AM-RL-IV\\_TH-Palivizumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6264/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab_BAnz.pdf)

<sup>4</sup> [https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l\\_S2k\\_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern\\_2023-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2023-10.pdf)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nirsevimab	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Palivizumab	1 x monatlich	5	1	5

- b) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nirsevimab	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächst höhere bzw. niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

- a) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), bei denen Palivizumab angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	
Zu bewertendes Arzneimittel						
Nirsevimab	Kinder < 5 kg					
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	1	1 x 50 mg	
	Kinder > 5 kg					
	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	1	1 x 100 mg	
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Palivizumab	Kinder ≤ 3,3 kg bis 6,6 kg					
	1. – 2. Gabe bis 3,3 kg	15 mg/kg = 49,5 mg <sup>5</sup>	50 mg <sup>6</sup>	1 x 50 mg	2	2 x 50 mg +
	3. – 5. Gabe > 3,3 kg bis 6,6 kg	15 mg/kg = 99 mg	100 mg <sup>6</sup>	1 x 100 mg	3	3 x 100 mg
1. – 5. Gabe	Kinder >10 kg bis 13,3 kg					
		15 mg/kg = 199,5 mg	200 mg <sup>6</sup>	2 x 100 mg	5	10 x 100 mg

- b) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nirsevimab	Kinder < 5 kg				
	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	1	1 x 50 mg
	Kinder > 5 kg				

<sup>5</sup> Kinder unter 3,3 kg erhalten entsprechend der Fachinformation eine Teilmenge einer 50 mg Injektionsdosis  
<sup>6</sup> Laut Fachinformation Injektionslösung zum einmaligen Verbrauch bestimmt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	1	1 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

- a) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), bei denen Palivizumab angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nirsevimab 50 mg	1 ILO	453,83 €	2,00 €	24,50 €	427,33 €
Nirsevimab 100 mg	1 ILO	453,83 €	2,00 €	24,50 €	427,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Palivizumab 50 mg	1 ILO	826,95 €	2,00 €	45,16 €	779,79 €
Palivizumab 100 mg	1 ILO	1 413,13 €	2,00 €	77,61 €	1 333,52 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Tabax: 15. Juli 2024



- b) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nirsevimab 50 mg	1 ILO	453,83 €	2,00 €	24,50 €	427,33 €
Nirsevimab 100 mg	1 ILO	453,83 €	2,00 €	24,50 €	427,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung;					

Stand Lauer-Tab: 15. Juli 2024

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

## Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu

Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des

Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

#### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), bei denen Palivizumab angezeigt ist

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Nirsevimab (Beyfortus); Beyfortus<sup>®</sup> 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Beyfortus<sup>®</sup> 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: April 2024

- b) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Nirsevimab (Beyfortus); Beyfortus<sup>®</sup> 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Beyfortus<sup>®</sup> 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: April 2024

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. April 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In seiner Sitzung vom 12. Dezember 2023 hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt und diese hinsichtlich der Patientenpopulation b) konkretisiert.

Am 29. Februar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nirsevimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. März 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nirsevimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Mai 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juni 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juli 2024 statt.

Mit Schreiben vom 9. Juli 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 23. Juli 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. August 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Konkretisierung hinsichtlich Patientenpopulation b)
AG § 35a	3. Juli 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juli 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Juli 2024 31. Juli 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. August 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken