

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Nirsevimab (neues Anwendungsgebiet: Sekundärprophylaxe
von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 2. RSV-Saison, ≤ 24
Lebensmonate)

Vom 20. Februar 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
B.	Bewertungsverfahren	28
1.	Bewertungsgrundlagen	28
2.	Bewertungsentscheidung	28
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
2.2	Nutzenbewertung	28
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	29
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	34
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	35
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	35
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	37

5.2	Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH	46
5.3	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH.....	53
5.4	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	56
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	67
5.6	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie.....	71
D.	Anlagen	75
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	75
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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 Nirsevimab (Beyfortus) wurde am 1. September 2023 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 1. August 2024 hat Nirsevimab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 15. August 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nirsevimab mit

dem neuen Anwendungsgebiet „Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind.“

Gegenstand der Bewertung sind ausschließlich Kinder in ihrer zweiten RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe gemäß des Therapiehinweises zu Respiratorischen-Synzytial-Virus-Antikörpern (Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA (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 Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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 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 wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V nicht abgestellt.

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

2.1 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 Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind (siehe Abschnitt 5.1).

Beyfortus sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.02.2025):

Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer zweiten RSV-Saison.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirsevimab:

- Palivizumab

- b) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das 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 Absatz 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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, mit Indikation zur Sekundärprophylaxe, 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 liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
 - Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison) vom 15. August 2024

Weiterhin ist der Therapiehinweis zu Respiratorischen-Synzytial-Virus-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V) vom 2. November 2023 zu berücksichtigen.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zur Bestimmung 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“, ein systematisches Review und ein Cochrane Review.

Gemäß des Therapiehinweises zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V) vom 2. November 2023 stellt die Intervention für folgende Kinder eine Sekundärprophylaxe dar:

Kindern mit einem hohem Risiko für schwere Infektionsverläufe im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten zu Beginn der RSV-Saison, die wegen einer bronchopulmonalen Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten, Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern, sowie Kinder mit Trisomie 21.

In der Gesamtschau lässt sich aus der aggregierten Evidenz für a) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten 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 Absatz 2 Satz 7 SGB V) vom 2. November 2023 wird entsprechend - insbesondere hinsichtlich der Palivizumab-Eignung - in der Indikation berücksichtigt.

Die Patientenpopulation b) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist umfasst, unter Berücksichtigung des Therapiehinweises zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V) vom 2. November

2023, Kinder mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonaler Dysplasie, ohne hämodynamisch relevanten Herzfehlern). Da der Wirkstoff Palivizumab für die RSV-Prophylaxe von Kindern mit Trisomie 21 nicht zugelassen ist, wird in Ermangelung anderer verfügbarer Therapieoptionen beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirsevimab bestimmt.

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 Absatz 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 während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das 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 handelt es sich um eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Nirsevimab gegenüber Palivizumab bei Kindern in ihrer 1. und 2. RSV-Saison. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der finalen Analyse der 2. RSV-Saison vor.

Für die vorliegende Bewertung wird ausschließlich der Zeitraum der 2. RSV-Saison berücksichtigt. Für die Wirksamkeitseindpunkte zieht der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu Tag 151 der 2. RSV-Saison heran und für die Sicherheitseindpunkte Auswertungen zu Tag 361 der 2. RSV-Saison.

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

Die Studienpopulation in der 2. RSV-Saison umfasst ausschließlich Kinder aus der Kohorte mit Kindern, die an einer bronchopulmonalen Dysplasie und/oder einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler vorerkrankt sind. In dieser Kohorte wurden Kinder eingeschlossen, die eine bronchopulmonale Dysplasie aufwiesen und aufgrund dieser innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung medizinische Maßnahmen wie eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr, Bronchodilatoren oder Diuretika benötigten, sowie Kinder mit einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler, der noch nicht oder nur teilweise korrigiert wurde.

Alle 262 Kinder der ursprünglich 310 randomisierten Kinder aus der Kohorte, die die Nachbeobachtung im Rahmen der 1. RSV-Saison abgeschlossen haben, verblieben in der Studie und gingen in die 2. RSV-Saison über. Diese Kinder wurden auch in der 2. RSV-Saison im Rahmen der Studie mit Nirsevimab oder Palivizumab behandelt. Kinder, die in der 1. RSV-Saison Nirsevimab erhielten, wurden für die 2. RSV-Saison erneut dem Nirsevimab-Arm zugeteilt. Kinder, die in der 1. RSV-Saison Palivizumab erhielten, wurden für die 2. RSV-Saison im Verhältnis 1:1 erneut auf eine Behandlung mit Nirsevimab oder Palivizumab randomisiert. Nirsevimab und Palivizumab wurden jeweils gemäß Fachinformation dosiert.

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.

Von den Kindern, die in ihrer 2. RSV-Saison mit Nirsevimab oder Palivizumab behandelt wurden, hatten zum Zeitpunkt der Randomisierung vor der 1. RSV-Saison 189 Kinder eine bronchopulmonale Dysplasie, die innerhalb der letzten 6 Monate eine Behandlung erforderte, und 81 Kinder einen hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler. 9 Kinder wiesen sowohl eine bronchopulmonale Dysplasie als auch einen hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler auf.

In der Studie MEDLEY wurde jedoch zu Beginn der 2. RSV-Saison nicht erneut überprüft, ob die Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie in den letzten 6 Monaten diesbezüglich medizinische Maßnahmen benötigten. Es bleibt daher unklar, ob die eingeschlossenen Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie, die aufgrund dieser innerhalb der vorangegangenen 6 Monate vor Beginn der 1. RSV-Saison eine Behandlung benötigten, auch in ihrer 2. RSV-Saison weiterhin eine Indikation zur Sekundärprophylaxe mit einem RSV-Antikörper aufwiesen.

Für die Teilpopulation der Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern liegen zu Tag 1 der 2. RSV-Saison ebenfalls keine aktualisierten Informationen zur Krankheitsgeschichte oder Angaben zur bestehenden Medikation oder operativen Eingriffen vor. Für diese Kinder ist daher nicht ausgeschlossen, dass zumindest bei einem Teil zwischen ihrer 1. und 2. RSV-Saison die hämodynamisch relevanten Veränderungen vollständig zurückgegangen sind bzw. durch operative Eingriffe behoben wurden. In diesen Fällen läge für diese Kinder während ihrer 2. RSV-Saison kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion der unteren Atemwege mehr vor und eine Indikation für eine Sekundärprophylaxe mit einem RSV-Antikörper wäre nicht mehr gegeben.

Insgesamt bleibt daher unklar, inwieweit die Kinder, die an einer bronchopulmonalen Dysplasie und/oder einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler vorerkrankt waren, in ihrer 2. RSV-Saison weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion der unteren Atemwege und damit die Indikation zur Sekundärprophylaxe mit Nirsevimab oder Palivizumab aufwiesen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, liegen daher keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- b) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung führt der pharmazeutische Unternehmer die 1-armige Studie MUSIC an. In die Studie MUSIC wurden immunkomprimierte Kinder in ihrem 1. oder 2. Lebensjahr eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der 1. Nirsevimab-Gabe jeweils in ihre 1. oder 2. RSV-Saison eintraten.

Die Patientenpopulation b) umfasst vorliegend Kinder mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonaler Dysplasie, ohne hämodynamisch relevanten Herzfehlern). Für diese Kinder ist der Wirkstoff Palivizumab nicht zugelassen. Kinder mit Trisomie 21 waren jedoch grundsätzlich von der Teilnahme an der Studie MUSIC ausgeschlossen. Folglich liegen für die zu bewertende Patientenpopulation keine geeigneten Daten vor.

Darüber hinaus erlaubt die 1-armige Studie MUSIC keinen Vergleich gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, liegen daher 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 eines neuen Anwendungsgebiets für den Wirkstoff Nirsevimab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer zweiten RSV-Saison.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden.

- a) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Palivizumab bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der Studie MEDLEY vor. Bei der Studie handelt es sich um eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Nirsevimab gegenüber Palivizumab bei Kindern in ihrer 1. und 2. RSV-Saison. Für die vorliegende Bewertung wird ausschließlich der Zeitraum der 2. RSV-Saison berücksichtigt.

Die für die Bewertung relevante Studienpopulation umfasst ausschließlich Kinder in der 2. RSV-Saison, die bereits während der 1. RSV-Saison an einer bronchopulmonalen Dysplasie und/oder einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler vorerkrankt waren.

In der MEDLEY-Studie wurde jedoch zu Beginn der 2. RSV-Saison nicht erneut überprüft, ob die Kinder weiterhin die genannten Risikofaktoren aufwiesen.

Insgesamt bleibt daher unklar, inwieweit die Kinder in der MEDLEY-Studie in ihrer 2. RSV-Saison weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion der unteren Atemwege und damit eine Indikation zur Sekundärprophylaxe mit Nirsevimab oder Palivizumab aufwiesen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, liegen daher keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

b) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten bestimmt.

Für die Nutzenbewertung führt der pharmazeutische Unternehmer die 1-armige Studie MUSIC an.

Die Patientenpopulation b) umfasst vorliegend Kinder mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonaler Dysplasie, ohne hämodynamisch relevanten Herzfehlern). Kinder mit Trisomie 21 waren jedoch grundsätzlich von der Teilnahme an der Studie MUSIC ausgeschlossen. Des Weiteren erlaubt die 1-armige Studie MUSIC keinen Vergleich gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, liegen daher 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).

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Patientenpopulation a) verwendet der pharmazeutische Unternehmer den Anteil von 1,3 % als Annäherung an die Anzahl derjenigen, für die in der 2. RSV-Saison Palivizumab infrage kommt. Er geht bei der Übertragung des Anteilswertes von Kindern unter 1 Jahr (1. RSV-Saison) auf die Ausgangsbasis (1-Jährige; 2. RSV-Saison) von einer Überschätzung aus, da Kinder im Rahmen der 1. RSV-Saison aufgrund ihrer Frühgeburtlichkeit Palivizumab verabreicht bekommen haben könnten. Gemäß des Therapiehinweises zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V) ist für Patientinnen und Patienten, die Palivizumab allein aufgrund einer Frühgeburt erhalten haben, für die 2. RSV-Saison jedoch eine Indikation zur Sekundärprophylaxe nicht gegeben.

Demgegenüber besteht die Möglichkeit, dass nicht alle Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Risikofaktoren in der Praxis auch Palivizumab erhalten haben. Zudem könne es laut dem pharmazeutischen Unternehmer bei Kindern mit den Risikofaktoren bronchopulmonale Dysplasie und hämodynamisch relevanter angeborener Herzfehler, die während der 1. RSV-Saison bestanden, zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes kommen, so dass im Rahmen der 2. RSV-Saison kein erhöhtes Risiko mehr für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion bestünde. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmen

angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Patientenpopulation a) tendenziell überschätzt.

Für Patientenpopulation b), ausgehend davon, dass ausschließlich Kinder mit Trisomie 21 ohne weitere Risikofaktoren von dieser Patientenpopulation umfasst sind, stellt die Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten eine Überschätzung dar. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der pharmazeutische Unternehmer in seiner Schätzung auch Kinder mit einer Immunschwäche, neuromuskulären Erkrankungen und zystischer Fibrose hinzuaddiert.

Für Patientenpopulation b) wird daher eine Schätzung des IQWiG, ausgehend von dem Anteil der Kinder mit Trisomie 21 an den 1-Jährigen Kindern in Deutschland und abzüglich des Anteils mit den beschriebenen Risikofaktoren, 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: 13. Februar 2025):

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: 1. Februar 2025).

Gemäß der Fachinformation von Nirsevimab erhalten Kinder eine 200-mg-Einmaldosis. Laut Fachinformation sollte Nirsevimab bei Kindern vor Beginn der zweiten RSV-Saison angewendet werden.

In dem Therapiehinweis aus der Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie¹ ist der Einsatz von Palivizumab beschrieben, der sich auf die S2k-Leitlinie² „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 ≤ 24 Lebensmonaten.

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 für die Untergrenze eine Spanne gebildet. Diese

¹ https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6264/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab_BAnz.pdf

² https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2023-10.pdf

resultiert aus dem durchschnittlichen Körpergewicht von einem 12 Monate alten Kind mit 9,69 kg³ und dem durchschnittlichen Körpergewicht eines 15 Monate alten Kindes mit 10,43 kg³. Für die Obergrenze wurden die Angaben > 10 kg bis 13,3 kg gemäß des Therapiehinweises herangezogen.

Behandlungsdauer:

- a) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab 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				
Palivizumab	1 x monatlich	5	1	5

- b) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das 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				

³ Mittelwert über geschlechterspezifische Mediane (50. Perzentile) aus Robert Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [online]. [Zugriff:17.12.2024]. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3254/28iWMa04ZippM.pdf?sequence=1&isAllowed=y.b>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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 während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das 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	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	1	2 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Palivizumab	Kinder 9,69 kg bis 10,43 kg				
1. – 3. Gabe (12. – 14. Monat)	15 mg/kg = 145,4 mg	145,4 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	3	3 x 100 mg + 3 x 50 mg
4. – 5. Gabe (15. – 16. Monat)	15 mg/kg = 156,5 mg	156,5 mg	2 x 100 mg	2	4 x 100 mg
1. – 5. Gabe	Kinder >10,1 kg bis 13,3 kg				
	15 mg/kg = 199,5 mg	199,5 mg	2 x 100 mg	5	10 x 100 mg

b) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das 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	100 mg	200 mg	2 x 100 mg	1	2 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 während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das 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 100 mg	1 ILO	453,83 €	1,77 €	24,50 €	427,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Palivizumab 50 mg	1 ILO	826,95 €	1,77 €	45,16 €	780,02 €
Palivizumab 100 mg	1 ILO	1 413,13 €	1,77 €	77,61 €	1 333,75 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2025

b) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das 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 100 mg	1 ILO	453,83 €	1,77 €	24,50 €	427,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung;					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025

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 Satz 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 während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das 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 50 mg/100mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: September 2024

- b) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das 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 50 mg/100mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: September 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.

Nach Erteilung der positive Opinion fand im Unterausschuss Arzneimittel am 23. Juli 2024 eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 15. August 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nirsevimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. August 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 13. November 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2025 statt.

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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Februar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2024	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Dezember 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Januar 2025 5. Februar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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 (neues Anwendungsgebiet: Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 2. RSV-Saison, ≤ 24 Lebensmonate)

Vom 20. Februar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Februar 2025 (BAnz AT 17.03.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nirsevimab gemäß dem Beschluss vom 15. August 2024 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Nirsevimab

Beschluss vom: 20. Februar 2025
In Kraft getreten am: 20. Februar 2025
BANz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. August 2024):

Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind (siehe Abschnitt 5.1).

Beyfortus sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Februar 2025):

Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer zweiten RSV-Saison.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Palivizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

- a) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-82), sofern nicht anders indiziert.

- b) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist

ca. 9 000 Patientinnen und Patienten

- b) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist

ca. 535 Patientinnen und Patienten

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: 6. Februar 2025):

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nirsevimab	855,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Palivizumab	11 676 € - 13 337,50 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nirsevimab	855,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- c) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das 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.

- d) Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das 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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 31.03.2025 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. August 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Nirsevimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nirsevimab (Neues Anwendungsgebiet: Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder v



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nirsevimab (Neues Anwendungsgebiet: Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 2. RSV-Saison , ≤ 24 Lebensmonate)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nirsevimab
- **Handelsname:** Beyfortus
- **Therapeutisches Gebiet:** Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.11.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.12.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-08-15-D-1105)

Modul 1

(PDF 364,32 kB)

Modul 2

(PDF 307,80 kB)

Modul 3

(PDF 851,10 kB)

Modul 4

(PDF 1,82 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 695,63 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1110/>

15.11.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nirsevimab (Neues Anwendungsgebiet: Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder v Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nirsevimab (Beyfortus)

Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Kinder bis 24 Monate mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirsevimab:

- Palivizumab

b) Kinder bis 24 Monate mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirsevimab:

- Beobachtendes Abwarten

Hinweise:

Für bestimmte Kinder stellt die Intervention eine Sekundärprophylaxe dar:

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika oder
- Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung) oder
- Kinder mit Trisomie 21

Stand der Information: Juli 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.11.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 619,66 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 250,44 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.12.2024
 - Mündliche Anhörung: 06.01.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.12.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.12.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nirsevimab - 2024-08-15-D-1105*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.01.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.12.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1110/>

15.11.2024 - Seite 3 von 4

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.03.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Januar 2025 um 13:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Nirsevimab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	05.12.2024
Pfizer Pharma GmbH	03.12.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	04.12.2024
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	06.12.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.12.2024
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)	06.12.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Hr. Damm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Zietze	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Wülfing	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Koop	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Bayer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Hänsel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Solleder	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Hr. Prof. Dr. Rascher	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. PD Dr. Elling	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)						
Hr. Prof. Dr. Tenenbaum	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Knuf	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. PD Dr. Kobbe	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

--	--	--	--	--	--	--

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	05.12.2024
Stellungnahme zu	Nirsevimab/Beyfortus®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. August 2024 hat die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (im Folgenden Sanofi) für den Wirkstoff Nirsevimab (Beyfortus®) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Anwendungsgebiet ist der Einsatz von Nirsevimab zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind“ [1].</p> <p>Durch Nirsevimab wird eine passive Immunisierung zum Schutz vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion erreicht; es handelt sich dementsprechend nicht um einen Impfstoff. Eine Erstattungsfähigkeit ist nach § 23 SGB V nur im Kontext einer notwendigen medizinischen Vorsorgeleistung gegeben. Diese sogenannte Sekundärprophylaxe liegt gemäß des G-BA bei den Kindern vor, bei denen gemäß des Therapiehinweises eine RSV-Prophylaxe im Rahmen der zweiten RSV-Saison angeraten ist [2, 3]. Dies betrifft Kinder, die wegen einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten oder einen hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler (CHD) haben sowie Kinder mit Trisomie 21.</p> <p>Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung beim G-BA startete am 15. August 2024. Dabei wird der Nutzen von Nirsevimab in zwei Fragestellungen untersucht, die aus Sicht des G-BA auf Basis der Eignung bzw. Nicht-Eignung der Kinder für eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab unterschieden werden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Basierend auf den Ergebnissen der Studie MEDLEY hat Sanofi für Kinder, die der Fragestellung 1 (Kinder während ihrer zweiten RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist) zugeordnet werden können, einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Nirsevimab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Palivizumab abgeleitet. Dieser Zusatznutzen ergibt sich aus Sicht von Sanofi vor allem auf Basis der nur einmalig notwendigen Injektion von Nirsevimab zur RSV-Prophylaxe während der gesamten RSV-Saison; im Vergleich dazu muss Palivizumab monatlich verabreicht werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Präparate sind dabei vergleichbar.</p> <p>Für die Fragestellung 2 (Kinder während ihrer zweiten RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist) sieht Sanofi einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten als gegeben an. Verschiedene Studien zeigen die Wirksamkeit und den Zusatznutzen von Nirsevimab bezüglich der Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion gegenüber beobachtendem Abwarten unabhängig vom Alter der Kinder sowie ihres Gesundheitszustands [4-6]. Die Empfehlung der Ständigen Impfkommission, alle Kinder im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison mit Nirsevimab zu immunisieren und dadurch vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion zu schützen [7], verdeutlicht den Nutzen von Nirsevimab im besonderen Maße. Die Erkenntnisse bzgl. der Überlegenheit von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten bei Kindern im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison lassen sich dabei auf</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kinder mit Trisomie 21 während ihrer zweiten RSV-Saison übertragen; Nirsevimab schützt alle Kinder unabhängig von vorliegenden Grunderkrankungen und ihres Alters.</p> <p>In der am 15. November 2024 veröffentlichten Nutzenbewertung A24-82 sieht das IQWiG für beide Fragestellungen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die weiteren Anmerkungen zu diesem Bewertungsergebnis erfolgen getrennt nach Fragestellung.</p>	
<p><u>Anmerkungen zur Bewertung von Fragestellung 1</u></p> <p>Grund für die Einschätzung des IQWiG hinsichtlich der Fragestellung 1 ist die aus Sicht des IQWiG unklare Eignung der Population der Studie MEDLEY im Rahmen der zweiten RSV-Saison, die zu einer Nichtberücksichtigung der Studie führt. Für das IQWiG liegt aufgrund dessen keine bewertbare Evidenz vor, sodass kein Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber Palivizumab bei Kindern mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD abgeleitet werden könne.</p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist die Studie MEDLEY dagegen bei der Nutzenbewertung für die Fragestellung 1 zu berücksichtigen und ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber Palivizumab abzuleiten. Es ist korrekt, dass vor Beginn der zweiten RSV-Saison keine Re-Evaluation der Behandlungsbedürftigkeit der BPD bzw. der hämodynamischen Relevanz des CHD und ein daraus resultierender Ein-/Ausschluss der Kinder für die zweite RSV-Saison der Studie erfolgte. Allerdings ergibt sich aufgrund dieser Tatsache nicht automatisch eine unklare Eignung der Studienpopulation für eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab oder Palivizumab.</p> <p>Die Zulassung von Palivizumab entspricht den Voraussetzungen für eine Indikation zur Sekundärprophylaxe bei Kindern mit einer BPD bzw.</p>	<p>Die für die Bewertung relevante Studienpopulation umfasst ausschließlich Kinder in der 2. RSV-Saison, die bereits während der 1. RSV-Saison an einer bronchopulmonalen Dysplasie und/oder einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler vorerkrankt waren.</p> <p>In der MEDLEY-Studie wurde jedoch zu Beginn der 2. RSV-Saison nicht erneut überprüft, ob die Kinder weiterhin die genannten Risikofaktoren aufwiesen.</p> <p>Insgesamt bleibt daher unklar, inwieweit die Kinder in der MEDLEY-Studie in ihrer 2. RSV-Saison weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion der unteren Atemwege und damit eine Indikation zur Sekundärprophylaxe mit Nirsevimab oder Palivizumab aufwiesen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, liegen daher keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einem CHD [3, 8]. Da die Kinder, die in der Hauptanalyse des Dossiers berücksichtigt wurden, vor Beginn der zweiten RSV-Saison in den Nirsevimab- bzw. Palivizumab-Arm randomisiert wurden, sollten die Prüfärzte den zulassungskonformen Einsatz von Palivizumab gewährleistet haben. Dies stellt auch eine Verabreichung von Nirsevimab im Kontext einer Sekundärprophylaxe sicher. Auch im Zulassungsprozess von Nirsevimab im Rahmen der zweiten RSV-Saison, dem maßgeblich die Studie MEDLEY zugrunde lag, gab es keine Bedenken bzgl. der Eignung der Studienpopulation, obwohl auch für die Zulassung ein anhaltend erhöhtes Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung weiter vorliegen muss [9].</p> <p>Wird die Studie MEDLEY aus den genannten Gründen für die Nutzenbewertung bei der Fragestellung 1 berücksichtigt, so zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab und Palivizumab. Bei der Studie MEDLEY schützen beide Antikörper die Kinder vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion während der zweiten RSV-Saison. Allerdings wird die Anzahl der notwendigen Injektionen nicht als patientenrelevant berücksichtigt, obwohl diese unter realen klinischen Bedingungen auch einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Sekundärprophylaxe haben können.</p> <p>Damit der Schutz von Palivizumab während der gesamten RSV-Saison besteht, muss der Antikörper jeden Monat verabreicht werden, wohingegen bei Nirsevimab eine einmalige Gabe zu Beginn der RSV-Saison ausreicht. Dieser Vorteil von Nirsevimab gegenüber Palivizumab kann im Kontext einer durch das Studienpersonal begleitenden randomisierten kontrollierten Studie nicht abgebildet werden.</p> <p>Die gute Compliance innerhalb der Studie MEDLEY stellt eine ausreichend protektive Palivizumab-Konzentration im Serum sicher und</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>reduziert die Wahrscheinlichkeit von Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege aufgrund von verpassten oder verspäteten Palivizumab-Gaben. Im Versorgungsalltag sind Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege aufgrund verpasster und / oder verspäteter Palivizumab-Gaben zu erwarten [10, 11], die bei Nirsevimab durch die einmalige Injektion nicht auftreten. Zudem führt die notwendige einmalige Auffrischung bei Palivizumab im Regelfall zu einer fünfmaligen Exposition der Kinder gegenüber anderen Krankheitserregern, wenn diese für die RSV-Prophylaxe mit Palivizumab Kinderarztpraxen aufsuchen – vor allem, da dies regelhaft während der besonders infektionsbelasteten Wintermonate geschieht. Gerade für Kinder, die aufgrund ihrer Vorerkrankungen besonders gefährdet sind, kann dies gravierende Folgen haben.</p> <p>Insgesamt sind daher im Praxisalltag häufiger schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei einem Einsatz von Palivizumab als bei einer RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab zu erwarten.</p> <p>Eine Überlegenheit von Nirsevimab gegenüber Palivizumab sieht ebenfalls die Ständige Impfkommission des Robert Koch-Instituts. Im Epidemiologischen Bulletin, das im Juni 2024 veröffentlicht wurde, wird für Nirsevimab eine „bessere Kapazität zur Virusneutralisation“ angenommen und es wird von einer „Verhinderung von 1.400 Hospitalisierungen über 5 Jahre“ bei Säuglingen ausgegangen, wenn Kinder mit Risikofaktoren Nirsevimab statt Palivizumab erhalten [7]. Diese Ergebnisse der Modelle für Säuglinge lassen sich auch auf Einjährige übertragen, da sich die Gaben von Nirsevimab und Palivizumab mit Ausnahme der Dosierung zwischen der ersten und zweiten RSV-Saison nicht unterscheiden.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Gesamtheit der zu erwartenden Vorteile von Nirsevimab führt in Kombination mit der nachgewiesenen hohen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit zu einem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu Palivizumab.</p>	
<p><u>Anmerkungen zur Bewertung von Fragestellung 2</u></p> <p>Fragestellung 2 umfasst Kinder mit Trisomie 21, die keinen hämodynamisch relevanten CHD haben oder an einer BPD leiden, die innerhalb von sechs Monaten vor Beginn der zweiten RSV-Saison therapiebedürftig war, und die somit nicht unter Fragestellung 1 fallen. Es liegt keine Studie vor, in der eine Gabe von Nirsevimab im Rahmen der zweiten RSV-Saison gegenüber beobachtendem Abwarten bei Kindern mit Trisomie 21 verglichen wird. Aufgrund der fehlenden Evidenz ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei der Fragestellung 2 für das IQWiG nicht belegt.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens kann allerdings die in zahlreichen Studien im Rahmen der ersten RSV-Saison gezeigte Überlegenheit von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten bei der Verhinderung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion bei einer gleichzeitigen guten Verträglichkeit herangezogen werden [4-6]. Dieser nachgewiesene Vorteil führte zu einer Empfehlung für den Einsatz von Nirsevimab bei allen Kindern während der ersten RSV-Saison durch die Ständige Impfkommission [7].</p> <p>Diese Erkenntnisse können auf den Einsatz von Nirsevimab im Rahmen der zweiten RSV-Saison bei Kindern mit Trisomie 21 übertragen werden, da der Wirkmechanismus von Nirsevimab unabhängig von der (Vor-)Erkrankung und dem Alter des Kindes ist. Aus diesem Grund ist bei der Fragestellung 2 von einem Anhaltspunkt für einen nicht-</p>	<p>Die Patientenpopulation b) umfasst vorliegend Kinder mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonaler Dysplasie, ohne hämodynamisch relevanten Herzfehlern). Kinder mit Trisomie 21 waren jedoch grundsätzlich von der Teilnahme an der Studie MUSIC ausgeschlossen. Des Weiteren erlaubt die 1-armige Studie MUSIC keinen Vergleich gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, liegen daher keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten auszugehen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nicht zutreffend.	

Literaturverzeichnis

1. Sanofi Winthrop Industrie (2022): Beyfortus® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Beyfortus® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 26.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Information zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2022-B-042.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. [Zugriff: 26.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-957/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2024-10-15.pdf.
4. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. (2023): Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *New England Journal of Medicine*; 389(26):2425-35.
5. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. (2020): Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*; 383(5):415-25.
6. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. (2022): Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*; 386(9):837-46.
7. Robert Koch-Institut (RKI) (2024): Epidemiologisches Bulletin, STIKO: Prophylaxe von RSV-Erkrankungen mit Nirsevimab bei Neugeborenen und Säuglingen. [Zugriff: 04.10.2024]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/26_24.pdf?__blob=publicationFile.
8. AstraZeneca AB (1999): Synagis® 50 mg/0,5 ml Injektionslösung; Synagis® 100 mg/1 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. European Medicines Agency (EMA) (2024): Beyfortus: European public assessment report variation. [Zugriff: 26.11.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/beyfortus-h-c-005304-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
10. Frogel MP, Stewart DL, Hoopes M, Fernandes AW, Mahadevia PJ (2010): A systematic review of compliance with palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis. *J Manag Care Pharm*; 16(1):46-58.
11. Wong SK, Li A, Lanctot KL, Paes B (2018): Adherence and outcomes: a systematic review of palivizumab utilization. *Expert Rev Respir Med*; 12(1):27-42.

5.2 Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH

Datum	3. Dezember 2024
Stellungnahme zu	Nirsevimab/Boyfortus
Stellungnahme von	<i>Pfizer Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
keine	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.9 Z. 17ff	<p><u>„Unklare Eignung der Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie</u></p> <p><i>In der Studie MEDLEY wurde zu Beginn der 2. RSV-Saison nicht erneut überprüft, ob die Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie aufgrund dieser in den letzten 6 Monaten medizinische Maßnahmen benötigten. Die Notwendigkeit von medizinischen Maßnahmen zur Behandlung der bronchopulmonalen Dysplasie in den letzten 6 Monaten ist ausschlaggebend für ein in der 2. RSV-Saison weiterhin erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der RSV-Infektion. Angaben hierzu liegen jedoch nicht vor. Es ist daher nicht sichergestellt, dass die eingeschlossenen Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie, die aufgrund dieser innerhalb der vorangegangenen 6 Monate vor Beginn der 1. RSV-Saison eine Behandlung benötigten, auch in ihrer 2. RSV-Saison weiterhin eine Indikation zur Sekundärprophylaxe mit einem RSVAntikörper aufweisen. Somit ist die Teilpopulation der Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie aus der Studie MEDLEY ohne weitere Angaben zur Beantwortung der Fragestellung 1 nicht geeignet.“</i></p>	<p>Die für die Bewertung relevante Studienpopulation umfasst ausschließlich Kinder in der 2. RSV-Saison, die bereits während der 1. RSV-Saison an einer bronchopulmonalen Dysplasie und/oder einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler vorerkrankt waren.</p> <p>In der MEDLEY-Studie wurde jedoch zu Beginn der 2. RSV-Saison nicht erneut überprüft, ob die Kinder weiterhin die genannten Risikofaktoren aufwiesen.</p> <p>Insgesamt bleibt daher unklar, inwieweit die Kinder in der MEDLEY-Studie in ihrer 2. RSV-Saison weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion der unteren Atemwege und damit eine Indikation zur Sekundärprophylaxe mit Nirsevimab oder Palivizumab aufwiesen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, liegen daher keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>
S. I.19 Z. 21ff	<p><u>„Unklare Eignung der Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie</u></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>In der Studie MEDLEY wurde zu Beginn der 2. RSV-Saison nicht erneut überprüft, ob die Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie aufgrund dieser in den letzten 6 Monaten medizinische Maßnahmen benötigten. Die Notwendigkeit von medizinischen Maßnahmen zur Behandlung der bronchopulmonalen Dysplasie in den letzten 6 Monaten ist ausschlaggebend für ein in der 2. RSV-Saison weiterhin erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der RSV-Infektion. Grundsätzlich sind damit für die Beurteilung, ob für Kinder der Studie MEDLEY mit bronchopulmonaler Dysplasie auch in ihrer 2. RSV-Saison eine Indikation für eine Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen der unteren Atemwege mit einem RSV-Antikörper besteht, Angaben zur Behandlung der bronchopulmonalen Dysplasie innerhalb der 6 Monate vor Beginn der 2. RSV-Saison notwendig. Es sollte gemäß Studienprotokoll zu Tag 1 der 2. RSV-Saison zwar ein Update zur Krankheitsgeschichte und bestehenden Medikation durchgeführt werden. Es liegen jedoch weder für das Update zur Krankheitsgeschichte noch zur bestehenden Medikation Angaben vor. Es ist daher nicht sichergestellt, dass die eingeschlossenen Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie, die aufgrund dieser innerhalb der vorangegangenen 6 Monate vor Beginn der 1. RSV-Saison eine Behandlung benötigten, auch in ihrer 2. RSV-Saison weiterhin eine Indikation zur Sekundärprophylaxe mit einem RSV-Antikörper aufweisen. Somit ist die Teilpopulation der Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie aus der Studie MEDLEY</i></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>ohne weitere Angaben zur Beantwortung der Fragestellung 1 nicht geeignet.“</i></p> <p>Anmerkung: Pfizer vertritt die Ansicht, dass die herangezogenen Einschlusskriterien der Studie MEDLEY zum Zeitpunkt der Randomisierung vor der 1. RSV-Saison die Beantwortung der Fragestellung 1 in der Teilpopulation der Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) sicherstellt. Eine erneute Überprüfung der Einschlusskriterien zu Beginn der 2. RSV-Saison ist für diese Teilpopulation nicht zwingend notwendig. BPD kann auch langfristig eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion führen sowie eine Lungenvernarbung zur Folge haben. Daher ist davon auszugehen, dass BPD zu dauerhaften Atemwegs- und Lungengefäßerkrankungen führt, die die Lungenfunktion auch im Erwachsenenalter noch beeinträchtigen können. [1,2]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Daten der Studie MEDLEY sollten zur Beantwortung der Fragestellung 1 bei der Teilpopulation der Kinder mit BPD berücksichtigt werden.	

Literaturverzeichnis

[1] Walsh, Edward E et al. "RENOIR Trial - RSVpreF Vaccine Efficacy over Two Seasons." *The New England journal of medicine* vol. 391,15 (2024): 1459-1460. doi:10.1056/NEJMc2311560

[2] Eber, E, and M S Zach. "Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy)." *Thorax* vol. 56,4 (2001): 317-23. doi:10.1136/thorax.56.4.317

5.3 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	25. November 2024
Stellungnahme zu	Nirsevimab/Beyfortus®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Seit Mitte September liegt eine aktuelle Version (5.2 Amendment 1) der DGPI-S2k-Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) vor (September 2024) [1].</p> <p>In der veröffentlichten Leitlinie im Amendment 1 wurden nun auch die Risikokinder beschrieben, bei denen eine Prophylaxe mit mAB in der zweiten RSV-Saison erfolgen kann [1].</p>	<p>Gemäß des Therapiehinweises zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V) vom 2. November 2023 stellt die Intervention für folgende Kinder eine Sekundärprophylaxe dar:</p> <p>Kindern mit einem hohen Risiko für schwere Infektionsverläufe im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten zu Beginn der RSV-Saison, die wegen einer bronchopulmonalen Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten, Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern, sowie Kinder mit Trisomie 21.</p>

Literaturverzeichnis

[1] Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (2023): S2k-Leitlinie "Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern" Aktualisierung 2023 /Version 5.2; Amendment 1 (September 2024) [Zugriff: 25.11.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2024-09.pdf

5.4 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	06. Dezember 2024
Stellungnahme zu	Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege, 2. RSV-Saison), Nr. 1880, A24-82, Version 1.0, Stand: 13.11.2024
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Nirsevimab ist ein rekombinanter, neutralisierender, modifizierter, humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa(IgG1κ)-Antikörper gegen die Präfusionskonformation des Fusionsproteins des Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV). Nirsevimab bindet an ein hochkonserviertes Epitop an der Antigenbindungsstelle des Präfusionsproteins und hemmt die Membranfusion im Prozess des Viruseintritts.</p> <p>Nirsevimab ist zugelassen zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison und Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind (1). In dem vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird die Indikation zur passiven Immunisierung in der zweiten RSV-Saison betrachtet.</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p><u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nirsevimab</p> <table border="1" data-bbox="331 676 1205 1054"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 676 450 740">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 676 922 740">Indikation</th> <th data-bbox="922 676 1205 740">Zweckmäßige Vergleichstherapie^{a,b}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 740 450 884">1</td> <td data-bbox="450 740 922 884">Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist^d</td> <td data-bbox="922 740 1205 884">Palivizumab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 884 450 1054">2</td> <td data-bbox="450 884 922 1054">Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist^{d,e}</td> <td data-bbox="922 884 1205 1054">beobachtendes Abwarten</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Für Nirsevimab wird zur Prävention von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison, bei denen es sich nicht um eine Sekundärprophylaxe handelt, keine ZVT bestimmt, da diese Indikation derzeit nicht in den Geltungsbereich des § 35a SGB V fällt. c. Für bestimmte Kinder stellt die Intervention eine Sekundärprophylaxe dar:</p> <ul data-bbox="367 1225 1178 1385" style="list-style-type: none"> • Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika oder • Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (z. B. relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Kinder mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung) oder 	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b}	1	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist ^d	Palivizumab	2	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist ^{d,e}	beobachtendes Abwarten	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b}									
1	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist ^d	Palivizumab									
2	Kinder während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist ^{d,e}	beobachtendes Abwarten									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder mit Trisomie 21 <p>d. Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) (2) ist zu berücksichtigen.</p> <p>e. Zu Fragestellung 2 konkretisiert der G-BA, dass derzeit nur Kinder mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonale Dysplasie, ohne hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler) von dieser Patientengruppe umfasst sind.</p> <p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu. Es besteht allerdings das Dilemma, dass Patientinnen und Patienten mit Immundefiziten, die mit einem erhöhten Risiko für schwere Verläufe von RSV-Infektionen assoziiert sind, in der Fragestellung nicht berücksichtigt sind.</p>	
	<p><u>Eingereichte Daten</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat die Studie MEDLEY (3–5) eingereicht.</p> <p>Die Studie MEDLEY ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie der Phase II/III zum Vergleich von Nirsevimab mit Palivizumab bei Kindern in ihrem ersten Lebensjahr, die in ihre erste RSV-Saison eintreten, und für eine Teilpopulation auch für die zweite RSV-Saison. Die Studie umfasst zwei Kohorten: eine Frühgeborenen-Kohorte und eine Kohorte mit Kindern, die an einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) oder einem hämodynamisch angeborenen Herzfehler („Congenital Heart Defect“ (CHD)) vorerkrankt sind. Insgesamt wurden 925 Kinder in die Studie eingeschlossen, 615 Kinder in die Frühgeborenen-Kohorte und 310 Kinder in die</p>	<p>Die für die Bewertung relevante Studienpopulation umfasst ausschließlich Kinder in der 2. RSV-Saison, die bereits während der 1. RSV-Saison an einer bronchopulmonalen Dysplasie und/oder einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler vorerkrankt waren.</p> <p>In der MEDLEY-Studie wurde jedoch zu Beginn der 2. RSV-Saison nicht erneut überprüft, ob die Kinder weiterhin die genannten Risikofaktoren aufwiesen.</p> <p>Insgesamt bleibt daher unklar, inwieweit die Kinder in der MEDLEY-Studie in ihrer 2. RSV-Saison weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion der unteren Atemwege und damit eine Indikation zur Sekundärprophylaxe mit Nirsevimab oder Palivizumab aufwiesen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BPD/CHD-Kohorte. In den Interventionsarm wurden 616 Kinder und in den Vergleichsarm 309 Kinder randomisiert. Die geplante Nachbeobachtung war für alle Kinder 360 Tage nach der ersten Dosis (d. h. bis Tag 361). Ausschließlich die Kinder der BPD/CHD-Kohorte erhielten auch in der zweiten RSV-Saison eine Studienmedikation. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur die zweite RSV-Saison relevant und wird im Folgenden weiter betrachtet.</p> <p>Alle 262 Kinder der ursprünglich 310 randomisierten Kinder der BPD/CHD-Kohorte (84,5 %), die die Nachbeobachtung im Rahmen der ersten RSV-Saison abgeschlossen haben, verblieben in der Studie und gingen in die zweite RSV-Saison über. Diese Kinder wurden auch in der zweiten RSV-Saison im Rahmen der Studie mit Nirsevimab oder Palivizumab behandelt. Kinder der BPD/CHD-Kohorte, die in der ersten RSV-Saison Nirsevimab erhielten, wurden für die zweite RSV-Saison erneut dem Nirsevimab-Arm zugeteilt. Kinder, die in der ersten RSV-Saison Palivizumab erhielten, wurden für die zweite RSV-Saison im Verhältnis 1:1 erneut auf eine Behandlung mit Nirsevimab oder Palivizumab randomisiert.</p> <p>Innerhalb der BPD/CHD-Kohorte liegen damit drei Studienarme für die zweite RSV-Saison vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab/Nirsevimab: Kinder der BPD/CHD-Kohorte, die in der ersten RSV-Saison und in der zweiten RSV-Saison Nirsevimab erhielten (N = 180) 	<p>während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, liegen daher keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Palivizumab/Nirsevimab: Kinder der BPD/CHD-Kohorte, die in der ersten RSV-Saison Palivizumab und in der zweiten RSV-Saison Nirsevimab erhielten (N = 40) • Palivizumab/Palivizumab: Kinder der BPD/CHD-Kohorte, die in der ersten RSV-Saison und in der zweiten RSV-Saison Palivizumab erhielten (N = 42) <p>Insgesamt kann man sagen, dass in dieser Studie die ZVT angemessen umgesetzt wurde, die der Intervention mit Nirsevimab zugeführte Population aber nicht angemessen definiert wurde. Insbesondere wurde zu Beginn der zweiten RSV-Saison die Aktualität der BPD und der hämodynamisch relevanten Herzerkrankung nicht erneut überprüft. Eine weiter bestehende erhöhte Vulnerabilität gegenüber RSV ist damit nicht automatisch anzunehmen. Bei BPD wurde vor Studieneintritt in die zweite RSV-Saison nicht erneut geprüft, ob weiterhin ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bestand bzw. ob in den zurückliegenden sechs Monaten weiterhin Therapiebedarf bestand (z. B. anhaltender Sauerstoffbedarf). Auch in der CHD-Gruppe wurde nicht geprüft, ob auch zu Beginn der zweiten RSV-Saison noch eine relevante Erkrankung vorliegt. Bezüglich der CHD-Kohorte fällt auf, dass hier auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, bei denen im Säuglingsalter bzw. Kleinkindalter von einem hämodynamisch unbedeutsamen Verlauf ausgegangen werden kann (atrialer Septumdefekt, N = 10), oder eine biventrikuläre Korrektur im ersten Lebenshalbjahr erfolgt (AV-Kanal, n = 7 bzw. ventrikulärer Septumdefekt, N = 23), sodass hier in der zweiten RSV-Saison nicht von einem erhöhten Risiko für schwere Verläufe</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4B S. 72ff.</p>	<p>ausgegangen werden kann. Auf Grund der großen Heterogenität angeborener Herzfehler ist die Population von 81 Patientinnen und Patienten nicht groß genug, um Aussagen bezüglich Subgruppen zu treffen. Die MEDLEY-Studie hatte aber auch das primäre Ziel, die Sicherheit (hier bei Wiederanwendung) zu bewerten, sodass das Studiendesign nicht für Subgruppenanalysen ausgelegt war.</p> <p>Für die Fragestellung 1 besteht demnach keine ausreichende Fokussierung auf ernsthaft Erkrankte und für Infektionen der unteren Atemwege („lower respiratory tract infections“, LRTI) durch RSV-vulnerable Kinder.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war zudem die Beurteilung der Sicherheit, so dass bezüglich der Morbidität nur Daten aus sekundären Endpunkten vorliegen.</p> <p>Eine weitere Einschränkung stellt die geringe Anzahl von RSV-Infektionen dar, die auf Grund der nicht pharmazeutischen Maßnahmen während der Corona-Pandemie während der Studienzeiträume aufgetreten sind: In der MEDLEY-Studie wurde für die erste RSV-Saison der kombinierte Endpunkt „RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege“ im Nirsevimab-Arm bei 12/616 (1,9 %) und im Palivizumab-Arm bei 7/309 (2,3 %) Patientinnen und Patienten erreicht und in der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten zweiten RSV-Saison bei keinem Patienten (Modul 4B, S. 72ff.). Diese niedrigen Zahlen erschweren die statistische Aussagekraft.</p> <p>Die AkdÄ teilt die Meinung des IQWiG, dass diese Daten nicht ausreichen, um den Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ZVT festzulegen. Ein Zusatznutzen für Nirsevimab in dieser Indikation ist somit nicht belegt.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Für diese Fragestellung wurden keine vergleichenden Studien identifiziert. Der pU führt die einarmige Studie MUSIC (6) an. In die Studie MUSIC wurden immunkomprimierte Kinder in ihrem ersten oder zweiten Lebensjahr eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Gabe der ersten Dosis Nirsevimab jeweils in ihre erste oder zweite RSV-Saison eintraten. Kinder mit Trisomie 21, die gemäß G-BA grundsätzlich Fragestellung 2 der Nutzenbewertung zuzuordnen sind, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Diese Studie ist zur Beurteilung von Fragestellung 2 ungeeignet. Da keine relevanten Daten vorhanden sind, kann für diese Fragestellung kein Zusatznutzen für Nirsevimab festgestellt werden.</p>	<p>Die Patientenpopulation b) umfasst vorliegend Kinder mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonaler Dysplasie, ohne hämodynamisch relevanten Herzfehlern). Kinder mit Trisomie 21 waren jedoch grundsätzlich von der Teilnahme an der Studie MUSIC ausgeschlossen. Des Weiteren erlaubt die 1-armige Studie MUSIC keinen Vergleich gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, liegen daher keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Für Fragestellung 1 muss konstatiert werden, dass das Studiendesign der eingereichten MEDLEY-Studie mit rein deskriptiven sekundären Endpunkten für die Morbidität und kleiner Fallzahlgröße nicht darauf ausgelegt ist, einen Zusatznutzen zu bewerten.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, liegen daher keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4B S. 113</p>	<p>Die relativ kleinen Kohorten der vom pU herangezogenen Studien MEDLEY und MUSIC mit insgesamt nur rund 300 Kindern und erwartungsgemäß sehr wenigen Ereignissen hinsichtlich Nebenwirkungen (7) und keinen „medically attended“ bzw. zur Hospitalisierung führenden RSV-bedingten LTRI können gegenüber der ZVT weder hinsichtlich Wirksamkeit noch hinsichtlich Sicherheit statistisch signifikante Ergebnisse liefern. Der pU definiert Wirksamkeit in seinen Studien mittels pharmakokinetischer Extrapolation aus früheren pharmakokinetischen Studien einschließlich der MELODY-Studie (8).</p> <p>Aus diesen Gründen schließt sich die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG an, dass die eingereichten Daten nicht geeignet sind, um einen Zusatznutzen für Nirsevimab gegenüber der ZVT für Fragestellung 1 zu belegen.</p> <p>Auch in der einarmigen MUSIC-Studie wurden keine RSV-LTRI in den 150 Tagen nach Nirsevimab-Gabe beobachtet (Modul 4B, S. 113).</p> <p>Da keine relevanten Daten für Fragestellung 2 vorhanden sind, besteht für diese Fragestellung für Nirsevimab kein Zusatznutzen.</p> <p>Dennoch ist festzuhalten, dass Vorteile der Studienmedikation gegenüber der ZVT Palivizumab bestehen: die Einmalapplikation bei Nirsevimab statt der monatlichen Applikation bei Palivizumab und der deutliche Preisvorteil.</p>	<p>Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, liegen daher keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Bewertung der Ständigen Impfkommission (STIKO) zum Einsatz von Nirsevimab bei Kindern in der zweiten RSV-Saison bleibt abzuwarten.</p> <p>Fazit</p> <p>Bei Kindern, während ihrer zweiten RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, ist für Nirsevimab ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Bei Kindern, während ihrer zweiten RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, ist für Nirsevimab ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>	

Literatur

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation "Beyfortus 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: August; 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab. Berlin; 2.11.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6264/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab_BAnz.pdf.
3. Wilkins D, Wählby Hamrén U, Chang Y, Clegg LE, Domachowske J, Englund JA et al. RSV neutralizing antibodies following nirsevimab and palivizumab dosing. *Pediatrics* 2024; 154(5). doi: 10.1542/peds.2024-067174.
4. Tuffy KM, Ahani B, Domachowske JB, Furuno K, Ji H, Madhi SA et al. Molecular and phenotypic characteristics of respiratory syncytial virus isolates recovered from medically vulnerable children: An exploratory analysis of a phase 2/3 randomized, double-blind, palivizumab-controlled trial of nirsevimab (MEDLEY). *Vaccine* 2024; 42(24):126276. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126276.

5. Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, Nguyen KA et al. Safety of re-dosing nirsevimab prior to RSV season 2 in children with heart or lung disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2023; 12(8):477–80. doi: 10.1093/jpids/piad052.
6. Domachowske J, Hamrén UW, Banu I, Baronio R, Basavaraju B, Koen A et al. Safety and pharmacokinetics of nirsevimab in immunocompromised children. *Pediatrics* 2024; 154(4). doi: 10.1542/peds.2024-066508.
7. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Beyfortus® (Nirsevimab). London, 20. Juli; 27.6.2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/beyfortus-h-c-005304-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R et al. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. *N Engl J Med* 2023; 388(16):1533–4. doi: 10.1056/NEJMc2214773.

5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.12.2024
Stellungnahme zu	Nirsevimab (Beyfortus)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. November 2024 eine Nutzenbewertung zu Nirsevimab (Beyfortus) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Nirsevimab ist zugelassen zur Behandlung von Kindern während ihrer 2. RSV-Saison im Alter bis zu 24 Monaten mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV. Der G-BA unterteilt in 1) Patient:innen, bei denen Palivizumab angezeigt ist, sowie in 2) Patient:innen, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist. Für Patientengruppe 1) wird Palivizumab und für Patientengruppe 2) beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für beide Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Die vom pharmazeutischen Hersteller eingereichte einarmige Studie findet in der Bewertung des IQWiG keine Berücksichtigung. Die Einschätzung des IQWiG entspricht nicht jener des Herstellers, welcher einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die erste Patientengruppe ableitet. Für die zweite Patientengruppe beansprucht er einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die Einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Besonderheiten einer pädiatrischen Studiendurchführung</p> <p>Festzustellen ist, dass mit Nirsevimab wiederholt ein Arzneimittel in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet an den Bewertungskriterien der Nutzenbewertung scheitert. Die AMNOG-Praxis steht damit nicht</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nur im Widerspruch zur Förderung von Kinderarzneimitteln im Rahmen der Zulassung, sondern auch zur Intention des Gesetzgebers, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der Bewertung des IQWiG weiterhin keinerlei Beachtung. Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Festzustellen ist, dass mit Nirsevimab wiederholt ein Arzneimittel in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet an den Bewertungskriterien der Nutzenbewertung scheitert. Die AMNOG-Praxis steht damit nicht nur im Widerspruch zur Förderung von Kinderarzneimitteln im Rahmen der Zulassung, sondern auch zur Intention des Gesetzgebers, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der Bewertung des IQWiG weiterhin keinerlei Beachtung. Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen.</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.6 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie

Datum	06.12.2024
Stellungnahme zu	Nirsevimab - 2024-08-15-D-1105
Stellungnahme von	DGPI Stellungnahme

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ständige Impfkommission (STIKO) hat die Prophylaxe von RSV-Erkrankungen mit Nirsevimab für alle Säuglinge im ersten Lebensjahr empfohlen (1). Bezüglich der Anwendung im zweiten Lebensjahr während der zweiten RSV-Saison (≤ 24 Lebensmonate) stellt das Robert-Koch-Institut fest: „Das höchste Risiko für schwere RSV-Erkrankungen besteht bei Säuglingen in ihrer ersten RSV-Saison. Besonders hoch ist das Risiko bei Neugeborenen und Säuglingen unter 6 Monaten. Kinder, die bereits eine erste RSV-Saison erlebt haben, haben sehr wahrscheinlich schon mindestens 1 RSV-Infektion durchgemacht und somit eine natürliche Immunität entwickelt. Sie profitieren nicht mehr von dem hohen Nutzen von Beyfortus. Seit August 2024 ist Beyfortus auch für die RSV-Prophylaxe in der zweiten RSV-Saison bei Kindern im Alter ≤ 24 Monaten mit hohem Risiko schwer an RSV zu erkranken zugelassen.“ (2)</p> <p>Ferner stellen das RKI und die Autoren der aktuellen AWMF Leitlinie 048-012 (S2k-Leitlinie Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern) fest: „Die Empfehlung zur RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab schließt auch Neugeborene jeden Gestationsalters und Säuglinge mit bekannten Risikofaktoren für schwere RSV-Infektionen in ihrer 1. RSV-Saison ein. Die bekannten Risiken schließen u.a. Frühgeborene im Alter < 6 Monaten, Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie, mit schweren kongenitalen Herzfehlern, mit neuromuskulären Erkrankungen, mit syndromalen Erkrankungen wie Trisomie 21 sowie mit angeborenen oder erworbenen Immundefizienz ein. Für diese Risikogruppen bietet Nirsevimab eine Alternative zur bisherigen Immunisierung mit</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Palivizumab bei ebenso guter Schutzwirkung und nur einmaligen Gabe. Im August 2024 wurde Beyfortus für die RSV-Prophylaxe in der 2. RSV-Saison für Kinder bis zum Alter < 24 Monaten mit einem hohen Risiko für schwere RSV-Infektionen (Bronchopulmonale Dysplasie, schwere kongenitalen Herzfehler) zugelassen.“ (3).</p> <p>Aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) und den Autoren der o.g. aktuellen AWMF Leitlinie ist es sinnvoll, dass Kinder im Alter ≤ 24 Monaten mit hohem Risiko (s.o.) auch im zweiten Lebensjahr eine Nirsevimab-Immunsierung erhalten (4). Bereits in der Vergangenheit wurde für die Risikogruppe eine Pavilizumab-Immunsierung empfohlen. Der Vorteil von Nirsevimab gegenüber Pavilizumab stellt die einmalige Gabe dar. Gerade bei den Kindern mit einem hohen medizinischen Risiko liegen Karrieren mit vielen Interventionen und Belastungen vor, so dass die Zahl der Vorstellungen zur Immunsierung und auch die Anzahl der Interventionen möglichst geringgehalten werden sollte. Insofern ist die Anwendung von Nirsevimab in dieser Altersgruppe bei gegebener medizinischer Indikation ein Vorteil in Hinblick auf Nutzen und Kosten.</p>	

Literatur:

1. STIKO: Prophylaxe von RSV-Erkrankungen mit Nirsevimab bei Neugeborenen und Säuglingen Epi Bull Nr. 26, 2024.
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/26_24.pdf?__blob=publicationFile
2. Antworten auf häufig gestellte Fragen – RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab (Beyfortus von Sanofi) bei Neugeborenen und Säuglingen
https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/RSV-Prophylaxe/FAQ_Liste_gesamt.html
3. S2k-Leitlinie Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern. Langfassung. <https://www.awmf.org/service/awmf-aktuell/prophylaxe-von-schweren-rsv-erkrankungen-bei-risikokindern-mit-monoklonalen-antikoerpern>
4. S2k-Leitlinie Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern. Zusammenfassende Tabellen.
https://register.awmf.org/assets/guidelines/048_D_Ges_fuer_Paediatriische_Infektiologie/048-012tab_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2024-10.pdf

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Nirsevimab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Januar 2025
von 13.45 Uhr bis 14.34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Herr Damm

Frau Zietze

Frau Dr. Wülfing

Frau Dr. Koop

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)**:

Herr Prof. Dr. Tenenbaum

Herr Prof. Dr. Knuf

Herr PD Dr. Kobbe

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Rascher

Herr PD Dr. Elling

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Bayer

Frau Hänsel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Solleder

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie zu unserer heutigen Anhörung, wünsche Ihnen zunächst noch ein gutes neues Jahr. Wir beschäftigen uns jetzt erneut mit Nirsevimab, dieses Mal mit dem neuen Anwendungsgebiet zur Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen für Kinder während ihrer 2. RSV-Saison, hier unter 24 Lebensmonaten. Bei der 1. RSV-Saison hat es gewisse unterschiedliche Sichtweisen hinsichtlich der Dosierpflicht gegeben, weil es hier eine Rechtsverordnung und eine STIKO-Empfehlung gibt. Da sind wir jetzt nicht, sondern wir sind bei der 2. RSV-Saison.

Basis der heutigen Anhörung ist neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. November des vergangenen Jahres. Stellungnahmen haben wir vom pharmazeutischen Unternehmer Sanofi Aventis Deutschland GmbH, von Pfizer Pharma GmbH, von MSD Sharp & Dome, von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller bekommen.

Ich muss zunächst der guten Übung folgend die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland müssten anwesend sein Herr Damm, Frau Zietze, Frau Dr. Wülfing und Frau Dr. Koop, für die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie Herr Professor Dr. Tenenbaum, Herr Professor Dr. Knuf und Herr PD Dr. Kobbe – Fragezeichen –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Rascher und Herr PD Dr. Elling, für Pfizer Pharma Frau Bayer und Frau Hänsel, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Solleder sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, dann treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Das mache ich, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Danke schön, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Nirsevimab bei der Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege, verursacht durch das respiratorische Synzytial-Virus, kurz RSV, bei Kindern während ihrer 2. RSV-Saison diskutieren zu können. Ich stelle kurz das anwesende Team vor: Mit mir im Raum ist Herr Dr. Damm als EbM/HEOR Lead für Impfstoffe. Eingewählt sind Frau Dr. Wülfing als Medizinische Leitung für die Kinderimpfstoffe und Frau Dr. Koop, verantwortlich für das Nutzendossier. Mein Name ist Henni Zietze. Ich leite den Bereich Evidenzbasierte Medizin hier bei Sanofi.

Ziemlich genau ein halbes Jahr nach der Anhörung zum Verfahren von Nirsevimab als RSV-Prophylaxe bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe während der 1. RSV-Saison sprechen wir heute über den Einsatz von Nirsevimab bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe im Rahmen der 2. RSV-Saison. Wie Sie wissen, ist Nirsevimab ein monoklonaler Antikörper, der mittels passiver Immunisierung Kinder vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion schützt. Beim RSV handelt es sich um das bedeutendste Atemwegspathogen bei Kindern, mit dem sich nahezu jedes Kind in seinen ersten zwei Lebensjahren infiziert. Bei schweren Verläufen werden die unteren Atemwege infiziert, und besonders häufig treten schwere Verläufe bei Kindern unter einem Jahr auf.

Die Bedeutung von RSV und der Bedarf für einen effektiven Schutz dieser Kinder werden durch die ausgesprochene Empfehlung der Ständigen Impfkommission für eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab für alle Kinder unter einem Jahr unterstrichen. Aber auch im zweiten Lebensjahr machen einige Risikofaktoren Kinder für eine schwere RSV-Erkrankung anfällig. Sie leiden dann beispielsweise an einer Bronchiolitis oder Pneumonie, die aufgrund der schlechten Sauerstoffversorgung oder des schlechten Allgemeinzustands des Kindes eine Behandlung im Krankenhaus erfordern können. Wir sprechen hier bei Einjährigen von mehreren tausend Fällen pro Jahr in Deutschland, die in sehr seltenen Fällen tödlich enden.

Durch eine einzige Injektion schützt Nirsevimab vor dem schweren Verlauf einer RSV-Infektion. In Studien traten bei einer RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab während der 2. RSV-Saison keine RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege auf. Von diesem hochwirksamen Schutz vor einem schweren Verlauf können alle Einjährigen mit einem anhaltend erhöhten Risiko auch im Rahmen der 2. RSV-Saison profitieren. Gemäß der Auslegung des G-BA sind dies die Einjährigen, die auch im entsprechenden Therapiehinweis berücksichtigt werden und somit Einjährige mit Trisomie 21, einem hämodynamisch relevanten Herzfehler oder einer bronchopulmonalen Dysplasie. Allen diesen Kindern ist gemein, dass sie trotz ihres jungen Alters bereits gesundheitliche Probleme haben und vor weiteren potenziell lebensgefährlichen Infektionen wie einer RSV-Infektion geschützt werden müssen.

Vor Nirsevimab gab es für Einjährige mit Trisomie 21 keine Möglichkeit zur RSV-Prophylaxe und für Einjährige mit einer bronchopulmonalen Dysplasie oder einem Herzfehler mit Palivizumab, ebenfalls ein Antikörper zur passiven Immunisierung, nur eine Möglichkeit zur RSV-Prophylaxe. Während Nirsevimab durch eine einmalige Gabe einen Schutz über die gesamte RSV-Saison bietet, muss Palivizumab durch eine kürzere Halbwertszeit monatlich verabreicht werden, was im Regelfall fünf Injektionen während der 2. RSV-Saison entspricht.

Für die Ableitung eines Zusatznutzens von Nirsevimab gegenüber Palivizumab im Rahmen der 2. RSV-Saison hat Sanofi die Studie MEDLEY vorgelegt, die Nirsevimab gegenüber Palivizumab sowohl während der 1. als auch der 2. RSV-Saison untersucht. Während der 2. RSV-Saison traten weder bei Nirsevimab noch bei Palivizumab schwere Verläufe einer RSV-Infektion auf, und beide Antikörper zeigten eine vergleichbar gute Verträglichkeit. Nirsevimab und Palivizumab haben innerhalb der Studie MEDLEY jeweils gezeigt, dass sie Einjährige effektiv vor schweren RSV-Erkrankungen schützen. Dennoch rechtfertigen aus unserer Sicht die Vorteile der einmaligen Injektion von Nirsevimab gegenüber den anfallenden fünf Gaben von Palivizumab einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der einmalige Besuch beim Kinderarzt reduziert nicht nur die Belastung für die Eltern und das Gesundheitssystem, sondern auch die Exposition der Kinder gegenüber anderen Krankheitserregern. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich jetzt auf Ihre Fragen und die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Zietze, für diese Einführung. Die erste Frage knüpft an das an, was Sie gesagt haben. Wir haben die STIKO-Empfehlung für die 1. RSV-Saison und deshalb Frage an die Kliniker: In der MEDLEY-Studie ist zu Beginn der 2. RSV-Saison keine erneute Überprüfung erfolgt, inwieweit Kinder weiterhin ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion aufgewiesen haben. Frau Zietze hat eben auf bestimmte Risikofaktoren hingewiesen, die Kinder für schwere Verläufe anfällig machen können. Wie beurteilen Sie den Sachverhalt aus klinischer Sicht unter Berücksichtigung der hier relevanten Patientenpopulation? Vielleicht können Sie uns dazu ein wenig Erhellung geben. Ich weiß nicht, wer etwas sagen möchte. Ich sehe jetzt eine Wortmeldung von Herrn Professor Dr. Tenenbaum. Bitte schön, Herr Tenenbaum, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Tenenbaum (DGPI): Generell muss man sagen, dass in diesen letzten sehr großen Studien, die mit Nirsevimab durchgeführt worden sind, die Risikopatientengruppen relativ klein waren und deshalb statistische Effekte auf diese Gruppen schwer auszumachen sind. Aber es ist aufgrund der Grunderkrankungen nicht davon auszugehen – es sind vor allen

Dingen Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie oder Herzfehler oder Trisomie 21 –, dass diese immunologisch nachteilig reagieren, das heißt, dass die Schutzwirkung dort verhältnismäßig geringer ausfällt. Das war auch mit dem Vorgänger Palivizumab schon nicht zu beobachten. Von daher gehe ich nicht davon aus, dass wir hier einen Nachteil zu erwarten haben. Das haben wir auch schon für die Erstsaisondaten bzw. bei dieser Stellungnahme angebracht. Von daher gehe ich davon aus, dass Kinder auch in der 2. Saison ausreichend mit Nirsevimab geschützt werden würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Knuf, bitte.

Herr Prof. Dr. Knuf (DGPI): Vielleicht ergänzend dazu: Vielen Dank, lieber Tobias. Es gibt eine S2k-Leitlinie, die wir zitiert haben. Diese sieht vor, dass bei entsprechenden Risiken eine verfügbare Prophylaxe auch im zweiten Lebensjahr angewendet werden soll. Das war in der Vergangenheit Palivizumab, ist jetzt zusätzlich Nirsevimab. Es liegt in der Natur der Dinge, dass die Datenlage für Nirsevimab eine andere sein muss, als die für Palivizumab, weil einfach nicht so langfristig angewendet. Aber ich möchte aus klinischer Sicht an der Stelle die praktischen Aspekte und den Pragmatismus hervorheben. Das sind chronisch kranke Menschen, die in ihrem Behandlungsprozess ohnehin eine Fülle von Interventionen durchlaufen, sodass jede Vereinfachung bei vergleichbar guter Prophylaxe und vergleichbar guter Sicherheit aus klinischer Sicht zu begrüßen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knuf. – Herr PD Dr. Elling von der AkdÄ hat sich dazu gemeldet. Herr Dr. Elling, bitte.

Herr PD Dr. Elling (AkdÄ): Ich würde das bestätigen, was Herr Knuf und Herr Tenenbaum gesagt haben, dass man nicht erwarten kann, dass gerade bei den Herzfehlerkindern ein Nachteil zu erwarten ist und dass man da sicher in gewisser Weise pragmatisch argumentieren sollte. Gleichzeitig muss man bei der MEDLEY-Kohorte, glaube ich, vorsichtig sein. Wir hatten in der Stellungnahme geschrieben, dass da ein großer Anteil von Kindern dabei ist, wenn man die kardiologischen Kinder anschaut, bei dem man nicht von einer Gefährdung ausgehen muss. Das sind zum Beispiel Kinder mit einem Vorhofseptumdefekt – das waren zehn Kinder – oder wo im ersten Lebensjahr eine biventrikuläre Korrektur – es ist in der Studie nicht dargestellt, ob das erfolgt ist, aber es ist zu erwarten, wenn Ventrikelseptumdefekt im ersten Lebensjahr korrigiert wird –, das waren 23 Kinder. Den AV-Kanal korrigiert man im ersten Lebensjahr, das heißt, bei denen, wenn die kurativ korrigiert sind, ist im zweiten Lebensjahr nicht mehr von einem erhöhten Risiko auszugehen.

Wenn man überlegt, was das zweite Lebensjahr anders macht als das dritte, dann wäre es, glaube ich, gerade für diese Population, also zum Beispiel Kinder, die nur palliiert worden sind, Stichwort univentrikuläres Herz, extrem wichtig, das ist klar, dass man das jetzt noch nicht haben kann, die Daten aber zu verstehen, ob diese Kinder im zweiten, dritten, vierten Lebensjahr weiterhin profitieren. Das Gleiche gilt für eine BPD oder so. Ich glaube, da ist einfach etwas, was, wie gesagt, mit dem neuen Medikament noch nicht zu erwarten ist, aber man muss, glaube ich, vorsichtig sein, jetzt einen Wirknachweis oder Überlegenheitsnachweis führen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Elling. – Herr Dr. Tenenbaum, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

Herr Prof. Dr. Tenenbaum (DGPI): Genau, vielleicht ergänzend zu den beiden vorher gesagten Aspekten: Wir haben das in dieser AWMF-Stellungnahme, die jetzt aktualisiert ist, konkretisiert, welche Herzfehler. Das war in der Vergangenheit immer ganz klar so, und auch nur diese haben eine Indikation für die Palivizumab- bzw. Nirsevimab-Prophylaxe gehabt oder würden sie haben. Alles andere muss dann entsprechend nicht bezahlt werden, das ist klar, und deshalb sind diese MEDLEY-Studie und auch die anderen Studien – Es ist egal, ob ausreichend Risikogruppen darin enthalten sind, wir werden es aufgrund der geringen Fallzahl wahrscheinlich so nicht darstellen können.

Ich will noch einen anderen Aspekt darstellen, der diesen praktischen Aspekt veranschaulicht. Wir haben das Phänomen, dass wir aufgrund der STIKO-Empfehlung schon jetzt Kinder in der 1. Saison, die eine BPD oder einen schweren Herzfehler haben, mit Nirsevimab impfen konnten, die dann aber in der 2. Saison auch noch eine Indikation haben, und dass diese Patienten von Nirsevimab auf Palivizumab umswitchen sollten. Das ist eine gewisse Situation, die man den Eltern nicht vermitteln kann, warum das so sein soll. Wenn das eine noch gut hilft, warum soll man das andere nicht geben, zumal es einfacher zu applizieren ist? Das müssen wir, glaube ich, berücksichtigen. Das haben wir in unserer Stellungnahme als Punkt nicht so aufgeführt, wollen es aber in dieser Runde gern benennen, weil es für, ich will nicht sagen heftige, aber schon Diskussionen mit den Eltern führen würde, warum man das jetzt so plötzlich möchte.

Es kann sehr gut sein, dass es diese Diskussion schon in dieser Saison gegeben hat, weil gerade diese Community, die sich sehr beliebt, von Nirsevimab gewusst hat, dass im Nachgang durchaus in einigen Kinderarztpraxen, vielleicht auch gar nicht wenigen, Nirsevimab schon in der 2. Saison verabfolgt wurde, weil die Eltern darauf gedrängt haben, und die niedergelassenen Kinderärzte hoffen, dass sie es doch irgendwie erstattet bekommen und da kein Regress kommt oder wie auch immer. Das will ich in dieser Runde gerne als Aspekt platzieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tenenbaum. – Jetzt noch Herr Professor Rascher von der AkdÄ, bitte.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Aus meiner Sicht und aus der Sicht der Patientinnen und Patienten und der Ärzteschaft ist es so, dass wir uns Studien wünschen, die der Versorgungsrealität entsprechen. Das ist leider in der MEDLEY-Studie nicht richtig gut berücksichtigt. Man hat zwar noch einmal randomisiert, 40 gegen 41 oder in dieser Größenordnung Nirsevimab gegen Palivizumab, hat aber nicht geprüft, ob die Indikation noch erhalten ist. Das ist ein Fehler, den man nicht mehr korrigieren kann. Damit sehe ich und sieht auch die AkdÄ keinen bewiesenen Zusatznutzen. Das gilt auch für die zweite Fragestellung, die MUSIC-Studie. Da ist es auch so, dass kein Vergleich da ist mit der, sagen wir einmal Vergleichstherapie und der beobachteten Therapie. Was ich sagen will, ist, dass Nirsevimab eine gute Substanz ist, die den Kindern hilft. Das ändert nichts an dem Urteil, dass der Zusatznutzen nicht bewiesen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rascher. – Jetzt habe ich Frau Dr. Wülfing vom pU und danach Frau Bickel von der KBV und Frau Teupen von der PatV. Frau Wülfing, bitte.

Frau Dr. Wülfing (Sanofi-Aventis): Ich möchte zu der Eignung der MEDLEY-Studie noch einmal betonen: Auch wenn die Informationen nicht dokumentiert wurden, ist von einem bestehenden Risiko der Kinder auszugehen, ansonsten wäre eine Prophylaxe mit Nirsevimab und auch eine Prophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt gewesen. Gemäß der Zulassung von Palivizumab für die 2. Saison müssen die Kinder einen hämodynamisch relevanten, also auch in der 2. Saison noch unkorrigierten, relevanten Herzfehler oder eine bronchopulmonale Dysplasie haben, die innerhalb der letzten sechs Monate vor der Saison behandlungsbedürftig ist. Das heißt, die Kinder müssen vor der 2. Saison bei der Studie MEDLEY diese Kriterien erfüllen. Eine pauschale Nichtberücksichtigung der Studie ist deshalb aus unserer Sicht nicht sachgerecht. Die Studie zeigt eindeutig, dass die Verträglichkeit und auch die Wirksamkeit von Nirsevimab als RSV-Prophylaxe im Rahmen der 2. RSV-Saison gegeben sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wülfing. – Jetzt habe ich Frau Bickel von der KBV und Frau Teupen. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Das ist genau meine Frage. Ich habe Herrn Dr. Elling so verstanden, dass bei Patienten, bei denen dieser relevante Herzfehler korrigiert wird, in der 2. RSV-Saison eigentlich keine Indikation mehr besteht. Jetzt sagt die Firma Sanofi in der Studie, quasi auch

für die 2. RSV-Saison, seien nur Patienten gewesen, die noch einen relevanten Herzfehler haben. Ist das wirklich so? Ich hatte das IQWiG so verstanden, dass das nicht mehr geprüft wurde. Jetzt aber die Ausführungen von Frau Wülfing, dass das nur noch Patienten waren, die noch einen relevanten Herzfehler hatten. Ich bin jetzt etwas verwirrt. Vielleicht kann das der pharmazeutische Unternehmer aufklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe dazu Herrn Professor Knuf und Herrn PD Dr. Kobbe. Zunächst Herr Professor Knuf, bitte.

Herr Prof. Dr. Knuf (DGPI): Ich glaube, wir müssen hier zwei Dinge auseinanderhalten. Das eine, was Herr Rascher formuliert hat, ist, dass die Studienlage und die Definition der verschiedenen Herzfehler richtig sind. Herr Ellinger hat gesagt, dass die etwas einfacheren Fehler mit Vorhof- und Kammerseptumdefekten, die korrigiert worden sind, hier nicht zur Debatte stehen. Wir reden über wirklich komplexe Vitien. Herr Tenenbaum hat gesagt, die sind definiert und haben auch jetzt schon eine Palivizumab-Empfehlung. Was man aus der MEDLEY-Studie herausziehen kann, ist, dass Palivizumab so verträglich ist wie Nirsevimab oder umgekehrt. Ich finde es schwierig, aus klinischer Anwendungssicht zu sagen, es waren nicht genügend Shone-Komplex-Kinder, DORV-kinder, Linksherzkinder usw. in einer solchen Studie, und weil das nicht der Fall ist, kann man sie im zweiten Lebensjahr nicht einmal mit der Prophylaxe versehen, sondern geht zurück auf Palivizumab. Das ist schlichtweg nicht nur nicht vermittelbar, ich finde es auch medizinisch schwierig, ehrlich gesagt.

Ich glaube, wir haben hier zwei Aspekte. Wir haben einen Studiendesignaspekt, und wir haben die praktische Situation und müssen klar sagen, dass man das Ganze mit der Leitlinie in eine Schnittmenge bringt, die klar formuliert. Es steht auch völlig außer Frage, dass man nicht hinget und wenig relevante Herzfehler oder gar hämodynamisch voll korrigierte Herzfehler in die Prophylaxe einbezieht. Ich glaube, das dürfen wir nicht durcheinanderwerfen. Das sind aus meiner Sicht unterschiedliche Aspekte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knuf. – Herr Dr. Kobbe, dann Frau Dr. Wülfing. Danach würde ich wieder zu Frau Bickel zurückgehen. – Herr Kobbe.

Herr PD Dr. Kobbe (DGPI): Ich habe dem eigentlich nichts hinzuzufügen, was den Aspekt der Herzfehler angeht. Allerdings möchte ich noch kurz die Lanze für die Trisomie 21 brechen, die im Prinzip in vergleichenden und Effektivitätsstudien jetzt nicht abgedeckt sind, die aber eindeutig ein erhöhtes Risiko ohne Herzfehler haben. Es ist zu unterscheiden, dass diese Kinder unabhängig von der Schwere des Herzfehlers von dieser Nirsevimab-Prophylaxe profitieren werden, auch wenn es dafür keine harten Daten gibt. Das wollte ich noch anführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kobbe. – Jetzt Frau Dr. Wülfing vom pU, dann Herr Dr. Elling von der AkdÄ, danach Frau Bickel. Frau Dr. Wülfing, bitte.

Frau Dr. Wülfing (Sanofi-Aventis): Gemäß der Zulassung und der Indikation sowohl für Palivizumab als auch für Nirsevimab sind – – Wenn wir auf die Herzfehler zurückgehen, gibt es keine Indikation, wie jetzt schon des Öfteren betont wurde, für Kinder mit angeborenen Herzfehlern, die nicht mehr hämodynamisch signifikant sind, also die vom Schweregrad leicht oder korrigiert sind in der 2. Saison. Das heißt, das war auch im Studiendesign so, es ist nur nicht dokumentiert worden. Das möchte ich gerne noch hinzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Elling, bitte.

Herr PD Dr. Elling (AkdÄ): Okay, vielen Dank. – Noch eine Ergänzung zu Frau Wülfing: Ich glaube, das ist total wichtig, auch wenn es ein wenig spannend ist, sich vorzustellen, dass so viele Kinder, aber das geht jetzt vielleicht zu sehr ins Detail, mit so einfachen Herzfehlern im zweiten Lebensjahr noch relevant sind. Aber dann ist es, glaube ich, eine total wichtige Ergänzung. Was Herr Knuf gesagt hat, ist, glaube ich, auch ein total wichtiger Punkt. Man muss wirklich trennen, dass man sagt, kann man den Zusatznutzen belegen oder anders herum: Gibt es ein Argument zu glauben, dass es sozusagen schlechter ist oder dass es weniger sicher ist?

Dafür gibt es im Moment keine großen Daten, sicher auch keinen Hinweis. Insofern muss man die Sachen wirklich voneinander trennen. Das würde ich gern so bestätigen von meiner Einschätzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Bickel: Immer noch nicht so ganz. Ich weiß nicht, ob da nicht vielleicht ein Missverständnis vorliegt. Das IQWiG hat – ich sage einmal – aus rein formalen Gründen diese Studie nicht ausgewertet, und zwar vor dem Hintergrund, weil sie gesagt haben, diese Kriterien, ob noch diese Herzerkrankungen und diese bronchopulmonale Dysplasie vorliegen, sind für die 2. RSV-Saison nicht mehr überprüft worden. Das war ein formales Kriterium, warum das IQWiG die Studie nicht ausgewertet hat. Das heißt, wir haben hier überhaupt keine Studienergebnisse, über die wir sprechen. Das war ein rein formales Argument, ich nenne es einmal „formales Argument“, die Studie nicht auszuwerten. Deshalb ist es jetzt der Dreh- und Angelpunkt, zu wissen, was das für Patienten sind, die in der Studie sind. Sind das in der 2. RSV-Saison immer noch die Patienten, die man auch noch jetzt mit Palivizumab oder mit Nirsevumab behandeln würde? Von der Firma Sanofi habe ich verstanden, dass das immer noch die Patienten sind. Ich glaube, dass das ein Missverständnis ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Frau Wülfing hat gerade gesagt, ja, es waren, und zwar in beiden Armen, die Patienten, aber es ist nicht dokumentiert worden. Wir gehen einmal davon aus – so habe ich das verstanden –, weil es ein Zulassungskriterium ist, dass es eine bestimmte Risikopopulation ist. Das, was Frau Wülfing sagte, habe ich mir so aufgeschrieben. Ja, der pU sagt, das wird schon so sein, wie es in der Zulassung für die 2. RSV-Saison vorgesehen ist. Wir haben es aber nicht dokumentiert. Da ist die Frage, wie belastbar eine solche Aussage ist. Das hören wir häufiger bei Studien. Wir erleben bei Studien gelegentlich auch, dass es berechtigte Zweifel an der Frage gibt, ob die richtigen Patientinnen und Patienten dort eingeschlossen sind.

Für mich ist dieser Einwand des IQWiG nach dem bisherigen Verlauf mit Blick auf die Aussage, das wird schon so gewesen sein, aber es ist nicht dokumentiert und im Einzelfall auch nicht mehr nachvollziehbar, im Sinne dessen nicht widerlegt, was wir ansonsten als Maßstab anlegen, ohne mich jetzt in irgendeiner Form parteiisch zu machen, nur damit wir das einmal auf einen Punkt bringen.

Was Sie sagen, Frau Bickel, ist in der Tat der Dreh- und Angelpunkt. Wenn man jetzt sagt, na ja, es werden schon die richtigen gewesen sein, selbst wenn es nicht die richtigen sind, wir können davon ausgehen, dass das doch insgesamt vergleichbar ist. Das reicht für eine evidenzbasierte Bewertung nicht aus. Herr Rascher hat das eben auch auf den Punkt gebracht. Glaube, Hoffnung, Liebe sind wichtige Kriterien. Die sind aber nicht die allein entscheidenden nach der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung. Das ist der Punkt. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung dazu von Herrn Professor Tenenbaum.

Herr Prof. Dr. Tenenbaum (DGPI): Ich kann es auch nicht sagen, ich war nicht involviert, warum das IQWiG diese Studie nicht im Einzelnen berücksichtigt hat. Ich wollte noch den Punkt machen: Es ist, glaube ich, nicht entscheidend, ob in dieser oder in welcher Studie auch immer ausreichend Kardio- oder BPD-Patienten oder Trisomie-Patienten waren, weil diese Studie gigantisch groß hätte sein müssen, um diese Frage beantworten zu können, was zumindest Sicherheit und Wirksamkeit angeht. Das ist in der Regel bei solchen kleinen Patientengruppen superschwierig. Da es aber für eine große, gesunde Kohorte gut untersucht worden ist, hat dieses Ergebnis zu einer STIKO-Empfehlung geführt, die sowohl die Sicherheit als auch die Wirksamkeit für die Mehrheit der pädiatrischen gesamten Bevölkerung gewährleistet.

Aus diesem Umstand heraus ist anzunehmen, dass auch für die Risikopopulationen ein relevanter Nutzen dabei ist und dieser Nutzen nicht nur in der 1., sondern auch in der 2. Saison

zu erwarten ist. Gleichwohl hat parallel zur Implementierung der Immunisierung eine Surveillance gestartet, dass, wenn es potenzielle Nebenwirkungen usw. gibt, auch die niedergelassenen Kollegen ein besonderes Augenmerk darauf legen sollen, dass wir Meldungen bekommen. Aber auch hier ist aufgrund der bisherigen Studienlage nicht zu erwarten, dass wir einen großen Überschuss an Negativ-Nebenwirkungen dieses Medikamentes zu erwarten haben. Aber natürlich bleibt das abzuwarten. Das würde dann die Grundgesamtheit aller Kinder betreffen und nicht nur die Risikogruppen, die, wie gesagt, nur einen sehr kleinen Teil dieser Population ausmachen. Von daher sehe ich den erheblichen Zusatznutzen durch eine Einmalgabe gegeben und unabhängig davon, ob diese Studie beim IQWiG eingeschlossen worden ist oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will jetzt nicht in eine methodische Diskussion eintreten. Es geht nicht um die Frage, ob der Wirkstoff möglicherweise die gleiche Wirksamkeit hat wie ein Vergleichswirkstoff für eine Risikopopulation, dem Grunde nach, ob es einen Anspruch für Risikopatienten gibt, auch mit diesem Wirkstoff unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsprinzips versorgt zu werden, sondern hier und heute haben wir zu beurteilen: Gibt es für diese Risikopopulation und nur für diese Risikopopulation – wir sprechen nicht über die 1. Saison – einen Zusatznutzen? Das setzt voraus, dass in dieser Studie Patienten, Risikopatienten, die auch für die 2. RSV-Saison ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf haben, verglichen worden sind. Das ist die entscheidende Frage, nicht die Frage, ob der Wirkstoff okay ist. Kann man die Kinder damit sinnvoll schützen? Das bestreite ich nicht an dieser Stelle. Wenn er nicht wirksam wäre, hätte er keine Zulassung bekommen. Wenn er nicht sicher wäre, hätte er keine Zulassung bekommen.

Es geht um die Frage: Gibt es hier bezogen auf die Risikopopulation, 2. RSV-Situation, einen arzneimittelbewertungsrechtlichen Zusatznutzen gegenüber anderen, und das ergibt sich nicht aus der Studienlage, damit Sie nicht dem Missverständnis ausgesetzt sind, wir würden darüber reden, ob Nirsevimab hilfreich ist oder nicht. Ich bin Jurist, ich maße mir nicht an, medizinische Urteile abzugeben, das steht für mich völlig außer Frage. Wir müssen aber heute beurteilen, ob es einen Mehrwert gegenüber dem anderen Wirkstoff hat, und da kann die Applikation und Gott weiß was alles eine Rolle spielen. Aber das setzt voraus, dass wir uns auf die Risikopopulation beschränken.

Deshalb ist es uns nicht egal, ob es die gleiche Klientel, 1. Impfsaison, ist und wir einen Evidenztransfer machen, das habe ich gerade so ein bisschen genommen, hilft bei den einen bei der 1. RSV-Saison, wird dann bei der Risikopopulation mit hoher Wahrscheinlichkeit und nach den Gesetzen der Logik und der Bauchevidenz natürlich auch in der 2. RSV-Saison gelten. Das ist an der Stelle nicht der Punkt. – Jetzt habe ich Herrn Professor Knuf dazu.

Herr Prof. Dr. Tenenbaum (DGPI): Ergänzend zu Ihnen, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerne.

Herr Prof. Dr. Tenenbaum (DGPI): Ich glaube, es gibt keine Studie, die zeigt, ob es für die Kinder von Nachteil ist, wenn man das Head to Head macht, dass ein Risikokind mit einer BPD im Winter fünfmal oder nur einmal in die Praxis muss. Hat es dann ein erhöhtes Risiko, sich in der Praxis wiederholt anzustecken, oder bergen die fünf Injektionen ein höheres Risiko, dass das Kind eine, sage ich mal, Injektionsinfektion bekommt, weil die Penetration sozusagen ein Infektionsrisiko per se ist? Das kann man wissenschaftlich nicht beantworten, weil es solche Studien nicht gibt. Das muss man nur aus reinem Pragmatismus entscheiden, und der Pragmatismus sagt, dass logischerweise eine Injektion günstiger ist als fünf Injektionen in der Gesamtschau, dass Besuche und Injektionen gerade für ein Risikokind, das sowieso ein erhöhtes Risiko hat, die Gefahr bergen, auch andere Infektionen außer RSV zu bekommen. Das Risiko wird höher, wenn das Kind statt einmal fünfmal in die Kinderarztpraxis muss. Das ist völlig klar. Wenn man das im Gesamtpaket betrachtet, wäre das ein klares Argument für uns, zumindest für die Einmalgabe. So, jetzt gerne auch die anderen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tenenbaum. – Herr Professor Knuf, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Knuf (DGPI): Es ist vollständig nachvollziehbar, was Sie sagen, was Herr Rascher sagt, dass hier keine vergleichende Studiensituation vorliegt. Ich glaube, das ist jetzt die Diskussion. Aber die Frage ist, was am Ende als Empfehlung herauskommt und was zu einer Kostenerstattung führt. Das muss man einmal herunterbrechen. Das Wording kann unterschiedlich aussehen. Das Wording kann so sein: Es gibt diese vergleichende Studie nicht. Trotzdem gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass Nirsevimab in kleiner Zahl angewendet, übrigens auch im Real-Life-Kontext – – Da muss man dann die Daten aus – ich weiß nicht – Galizien usw., die nach und nach publiziert werden und wurden, heranziehen. Es gibt einzelne Patientinnen und Patienten mit solchen hämodynamisch relevanten Herzfehlern, immer in kleiner Zahl, muss man betonen, aber was dazu führen könnte, dass man eine Kostenerstattung im zweiten Lebensjahr hat, weil das der Kernpunkt der jetzigen Diskussion ist.

Wenn die jetzige Diskussion feststellt, wir können dazu aufgrund einer Evidenzlage nichts sagen, und das führt nicht zur Kostenerstattung, dann kommt es zu der aus meiner Sicht absurden Situation, dass wir mit Palivizumab im zweiten Lebensjahr agieren, und was dann passiert, sehen wir übrigens jetzt schon bei den Patientinnen und Patienten mit Risiko im ersten Lebensjahr. Da werden 40, 50 Prozent überhaupt nicht einer Prophylaxe zugeführt, weil das von den Anwendern in der Praxis wie auch von den Eltern als nicht sinnvoll angesehen wird.

Ich will an der Stelle noch betonen, ich habe mir erlaubt, in der Vorbereitung auf die Sitzung in pubmed eine Abfrage zu Palivizumab, heart defects und hemodynamics zu machen. Sie finden in den letzten fünf Jahren keinen einzigen Clinical Trial, der dazu publiziert worden ist. Das ist ein Genre mit wenigen Patientinnen und Patienten, wo es, wie Herr Tenenbaum gerade gesagt hat, schwierig ist, mit entsprechenden Studien zu agieren. Ich habe den Punkt vollständig verstanden, dass die reine Studienarithmetik dazu führen muss, dass es keinen Zusatznutzen gibt. Das ist einerseits nachvollziehbar, andererseits muss man doch schauen, was am Ende dabei herauskommt und für die Kinder- und Jugendärzte Anwendungsfolgen hat. Das wollte ich dazu noch erwähnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Knuf. – Frau Bickel, Sie waren die Fragestellerin. Ist die Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank. Vielleicht zur Beruhigung der Kliniker: Es geht nicht um die Frage der Kostenerstattung, weil das Medikament zugelassen und erstattungsfähig ist. Darum geht es nicht. Es geht eher darum zu schauen, ob das Medikament einen Zusatznutzen hat. Aber das IQWiG hat schon früher abgebrochen. Sie haben gesagt, der Zusatznutzen ist nicht belegt. Sie haben die Studie gar nicht herangezogen. Uns treibt zumindest als Gremium um, ob diese Vorgehensweise, die Studie nicht heranzuziehen, korrekt ist, ja oder nein. Aber ich glaube, die Kostenerstattung wird von der Frage nicht berührt, nur um Sie da zu beruhigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Jetzt habe ich Frau Teupen von der PatV.

Frau Teupen: Das waren jetzt viele Diskussionen, und ich habe gehofft, dass es mit der Kostenerstattung in der Praxis nichts zu tun hat. Aber vielleicht noch die Frage an Herrn Kobbe, weil er das mit dem Trisomie-Kind aufgemacht hat: Das trisomieerkrankte Kind bleibt ein trisomieerkranktes Kind, auch wenn es einen Ventrikelseptumdefekt hatte, der eventuell korrigiert wurde. Es kann auch noch dazu kommen. Die Frage ist hier, Kinder – beim VSD kann man darüber diskutieren – mit einer schweren bronchopulmonalen Dysplasie bleiben trotzdem unter Risiko. Wir haben das Problem, was schon mehrmals gesagt wurde: Ist es dokumentiert worden, ja oder nein? Oder kann man davon ausgehen, dass diese Kinder auch nur ein halbes Jahr später ein Risiko haben? Das ist die entscheidende Frage. Herr Kobbe,

können Sie noch etwas dazu sagen, weil Sie das Thema Trisomie als einziger aufgebracht haben? Das Risiko wird nicht weggehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kobbe, bitte.

Herr PD Dr. Kobbe (DGPI): Hier ist das Alter entscheidend. Für die Trisomie-Kinder ist erwiesen, dass sie bis zum Alter von unter 24 Monaten dieses erhöhte Risiko haben. Dementsprechend gibt es bisher die Empfehlung, mit Palivizumab zu behandeln, unabhängig von der Schwere des Herzfehlers. Diese Daten existieren. Insofern bleibt zwar die Trisomie, aber die Kinder haben im höheren Alter ein niedrigeres Risiko.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Noch eine kurze Frage, vielleicht auch an die Kliniker: Bei einer schweren bronchopulmonalen Dysplasie ist nicht davon auszugehen, dass sich das so schnell ändert, dass das wirklich nicht mehr behandlungsbedürftig ist. So kenne ich das noch aus meiner Zeit in der Intensiv, also eher schwierig. Vielleicht dazu noch einen kurzen Satz, dann bin ich fertig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Knuf, bitte.

Herr Prof. Dr. Knuf (DGPI): Ich glaube, man muss sagen, dass das rein statistische Erwägungen sind, die sagen, nach 24 Monaten ist Schluss. Selbstverständlich gibt es Kinder, die auch mit 29 Monaten davon profitieren könnten. Aber die Zahl ist relativ klein. Der größere Teil der BPD-Kinder hat im zweiten Lebensjahr eine deutliche Besserung, die dazu führt, dass man im dritten, vierten, fünften Lebensjahr vielleicht Kinder sieht, die an der Lunge immer noch anfällig sind, aber nicht mehr ein so hohes Risiko haben, was nicht bedeutet, dass es diese Kinder nicht gibt. Wir reden im Übrigen hier immer über die Frühgeborenen mit BPD und Trisomie usw. Die neuromuskulär Erkrankten, schwer mehrfach Behinderten sind überhaupt nicht im Fokus. Die gehören eigentlich auch in diese Diskussion. Wenn wir schon so weit diskutieren, will ich an dieser Stelle auch gerne sagen, da fehlen Studien vollständig, wie das häufig bei Behinderten ist. Das kann man, glaube ich, nicht über einzelne Diagnosen mit exakten Geburtsdaten regeln, sondern das sind immer gemittelte Werte. So ist meine Einschätzung dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Knuf. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Schütt, dann Frau Junge und Frau Koop, wobei ich ausdrücklich an die Bänke sage, wir sind schon sehr über der Zeit. Aber egal, das ist dann Verschiebung im weiteren Verlauf. Frau Schütt, bitte.

Frau Dr. Schütt: Im Prinzip ist alles gesagt worden. Wir haben verstanden, dass dieselben Kinder, die schon in der ersten Studie waren, in der 2. Saison auch eingeschlossen sind, ohne dass der pU nachweisen kann, ob sie noch unter Risiko standen oder nicht und finden das kritisch. Das würde heißen, dass man beim Einschluss zur 1. Saison schon gewusst hätte, wer alles mit Risiko auch in die 2. Saison hineinfällt. Ja, wir möchten dazu jetzt eigentlich nichts weiter sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schütt. – Frau Junge vom IQWiG, bitte.

Frau Junge: Ich kann es auch kurz machen. Ich hatte eigentlich denselben Punkt wie Sie, Herr Professor Hecken, dass wir auf der Basis der vorgelegten Daten schauen müssen, ob die Patienten der Fragestellung entsprechen, und das ist in der Studie MEDLEY nicht sichergestellt gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Koop für den pU.

Frau Dr. Koop (Sanofi-Aventis): Vielleicht abschließend: Bei der Diskussion vor zehn Minuten hieß es, ob überhaupt eine Studie vorliegt. Ich möchte noch einmal darauf verweisen, dass

der ganze Zulassungsprozess auf den Studien MEDLEY und MUSIC beruht. MUSIC ist hier nicht Thema, weil sie immunsupprimierte Kinder umfasst, aber ansonsten die Studie MEDLEY, über die wir diskutieren. Ich denke nicht, es geht nur um die fehlende Dokumentation, aber ich glaube nicht, dass die Zulassung erfolgt wäre, mit einem expliziten Verweis in der Fachinfo auf 5.1 und die dort genannten Studien, und das ist nun einmal die Studie MEDLEY. Somit sind die Studie MEDLEY und die dort genannten Risikofaktoren BPD und Herzfehler das Relevante, worum es hier geht, und ich glaube, das sollte man im hiesigen Prozess berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben hinreichende Erfahrungen bezüglich Ungleichheiten bezogen auf den Zulassungsprozess und den hiesigen Prozess, wie Sie ihn so freundlich bezeichnen. Die EMA hat häufig schon Studien zur Zulassung in neuen Anwendungsgebieten herangezogen, bei denen wir in der Nutzenbewertung Zweifel hatten, ob die dort zugrunde gelegte Population tatsächlich der Zielpopulation entsprochen hat, die am Ende Gegenstand der Zulassung war. Deshalb – Sie haben gerade viermal das Wort „Glauben“ verwendet – bin ich wieder bei dem Ausspruch, ich glaube das vielleicht auch, aber der entscheidende Punkt ist: Können Sie Patientencharakteristika benennen, oder können Sie sie nachträglich noch verifizieren, die am Ende des Tages sagen, jawohl, das war gerade die Risikopopulation? Dass Sie eine Studie haben, wird überhaupt nicht bestritten, auch insoweit kennt die Firma Sanofi Aventis die hiesige Praxis. Die Frage ist: Ist diese Studie für die Zusatznutzenbewertung nach § 35 a geeignet? Da haben wir sehr häufig Diskrepanzen zwischen der Studie der EMA, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität des Arzneimittels beurteilt, und uns, die wir den sozialversicherungsrechtlichen Mehrwert zu beurteilen haben. Niemand hat bestritten, dass es eine Studie gibt. Die Frage ist: Ist diese Studie für die Nutzenbewertung geeignet? – Das nur zur Klarstellung für die Kliniker, die uns aus dem Bereich der Infektiologie zuhören und nicht so häufig an diesen Anhörungen teilnehmen, damit sie nicht glauben, wir wären hier jenseits von Gut und Böse unterwegs.

Jetzt habe ich keine Wortmeldung mehr. Dann gebe ich Frau Zietze oder wem auch immer vom pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, eine Zusammenfassung oder ein Resümee zu ziehen, dann würden wir mit dem Reserveantibiotikum weiter machen.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Danke, Herr Professor Hecken, ich mache das. Vielen Dank an alle Teilnehmenden für die rege Diskussion. Ich denke, es ist deutlich geworden, dass die Studie MEDLEY in dieser Patientenpopulation sehr wertvolle Evidenz ist, die aus unserer Sicht nach wie vor für die Nutzenbewertung geeignet ist. Ich verweise insbesondere auf die Ausführungen von Frau Wülfing. Hervorheben möchte ich auch, dass im klinischen Alltag die Reduktion von fünf auf eine einzige Gabe bei Kindern durchaus bedeutsam ist und die damit verringerte Exposition gegenüber den Krankheitserregern und dem verringerten oder verminderten Risiko für Durchbruchinfektionen. Diese Vorteile sind Vorteile, die auf der Hand liegen, das ist auch im Verlauf gesagt worden, und sollten deshalb Berücksichtigung finden. Wir sehen daher immer noch den nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die Kliniker für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen, was hier diskutiert und wortprotokolliert worden ist. Damit beende ich diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, die Sie uns jetzt verlassen. Die Mitglieder des Unterausschusses bitte ich, sich sofort in die nächste Anhörung einzuwählen, weil wir schon 18 Minuten über der Zeit sind. Wir machen jetzt ohne jeden Break weiter. Dankeschön.

Schluss der Anhörung: 14:34 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-042 Nirsevimab

Stand: April 2022

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Nirsevimab

[Prävention Respiratory-Syncytial-Virus(RSV)-bedingter Infektionen der unteren Atemwege]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse nach § 35 a SGB V vor.

AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V zu Palivizumab vom 19.06.2008

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nirsevimab	Immunisierung zur Prävention von durch das respiratorische Synzytialvirus (RSV) verursachten Erkrankungen der unteren Atemwege, bei <ul style="list-style-type: none"> • allen Kindern zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison • Kindern mit chronischer Lungenerkrankung oder hämodynamisch signifikantem angeborenem Herzfehler zu Beginn ihrer ersten und zweiten RSV-Saison
Palivizumab (Injektionslösung) J06BB16 Synagis®	Synagis ist indiziert zur Prävention der durch das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) hervorgerufenen schweren Erkrankungen der unteren Atemwege, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, bei Kindern mit hohem Risiko für RSV-Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind. • Kinder unter 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden. • Kinder unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-042 (Nirsevimab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 9. März 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	13
Referenzen	16

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CF	Cystic fibrosis
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
RSV	respiratory syncytial virus
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Immunisierung zur Prävention von durch das respiratorische Synzytialvirus (RSV) verursachte Erkrankungen der unteren Atemwege, bei

- allen Kindern zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison
- Kindern mit chronischer Lungenerkrankung oder hämodynamisch signifikantem angeborenem Herzfehler zu Beginn ihrer ersten und zweiten RSV-Saison

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation respiratorisches Synzytialvirus durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.03.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 842 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Garegnani L et al., 2021 [3].

Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children.

Fragestellung

To assess the effects of palivizumab for preventing severe RSV infection in children.

Methodik

Population:

- children (0 to 24 months of age) of both genders, regardless of RSV infection history.

Intervention:

- Palivizumab

Komparator:

- Placebo or no intervention or standard care alone (oxygen supplementation, bronchodilators, corticosteroids, intravenous fluids, etc.)

Endpunkte:

- Hospitalization due to RSV infection, Mortality, Adverse events, hospitalization due to respiratory-related illness, Length of hospital stay, RSV infection, Number of wheezing days, Days of supplemental oxygen, intensive care unit length of stay, Mechanical ventilation days

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE, three other databases and two trials registers to 14 October 2021
- EMBASE to October 2020, as there was no access to this database for 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five studies with a total of 3343 participants

Charakteristika der Population:

- All studies were parallel RCTs, assessing the effects of 15 mg/kg of palivizumab every month up to five months compared to placebo or no intervention
- Most of the included studies were conducted in children with a high risk of RSV infection due to comorbidities like bronchopulmonary dysplasia and congenital heart disease.

Qualität der Studien:

- The risk of bias of outcomes across all studies was similar and predominately low

Studienergebnisse:

- Palivizumab reduces hospitalization due to RSV infection at two years' follow-up (risk ratio (RR) 0.44, 95% confidence interval (CI) 0.30 to 0.64; 5 studies, 3343 participants; high certainty evidence).
- Based on 98 hospitalizations per 1000 participants in the placebo group, this corresponds to 43 (29 to 62) per 1000 participants in the palivizumab group.
- Palivizumab probably results in little to no difference in mortality at two years' follow-up (RR 0.69, 95% CI 0.42 to 1.15; 5 studies, 3343 participants; moderate certainty evidence).
- Based on 23 deaths per 1000 participants in the placebo group, this corresponds to 16 (10 to 27) per 1000 participants in the palivizumab group.
- Palivizumab probably results in little to no difference in adverse events at 150 days' follow-up (RR 1.09, 95% CI 0.85 to 1.39; 3 studies, 2831 participants; moderate certainty evidence).
- Based on 84 cases per 1000 participants in the placebo group, this corresponds to 91 (71 to 117) per 1000 participants in the palivizumab group.
- Palivizumab probably results in a slight reduction in hospitalization due to respiratory-related illness at two years' follow-up (RR 0.78, 95% CI 0.62 to 0.97; 5 studies, 3343 participants; moderate certainty evidence).
- Palivizumab may result in a large reduction in RSV infection at two years' follow-up (RR 0.33, 95% CI 0.20 to 0.55; 3 studies, 554 participants; low certainty evidence).
- Based on 195 cases of RSV infection per 1000 participants in the placebo group, this corresponds to 64 (39 to 107) per 1000 participants in the palivizumab group.
- Palivizumab also reduces the number of wheezing days at one year's follow-up (RR 0.39, 95% CI 0.35 to 0.44; 1 study, 429 participants; high certainty evidence).

Fazit der Autoren

The available evidence suggests that prophylaxis with palivizumab reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus (RSV) infection and results in little to no difference in mortality or adverse events. Moreover, palivizumab results in a slight reduction in hospitalization due to respiratory-related illness and may result in a large reduction in severe RSV infections. Palivizumab also reduces the number of wheezing days. Despite our aim to determine the effect of palivizumab for preventing severe RSV infection in all children, no studies were found on healthy children without a higher risk for RSV life-threatening disease or with immunodeficiency disorders, as all of the included studies were carried out in high-risk populations.

Kommentar zum Review:

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Sanders SL et al., 2019 [5]

3.2 Systematische Reviews

Kua KP & Lee SWH, 2017 [4].

Systematic Review of the Safety and Efficacy of Palivizumab among Infants and Young Children with Cystic Fibrosis

Fragestellung

To evaluate the efficacy of palivizumab in reducing the incidence of RSV hospitalization in children with CF who are younger than 2 years.

Methodik

Population:

- infants with CF aged less than 2 years

Intervention:

- palivizumab The primary outcome was

Komparator:

- siehe Ergebnisse

Endpunkte:

- hospitalization rate due to RSV infection, hospitalization for respiratory illness, length of hospital stay, safety (adverse effects)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, CINAHL, and CENTRAL were searched from inception until January 31, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- ROBINS-I Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 studies (six cohort studies, two before-and-after studies, one cross-sectional study, and one randomized controlled trial) involving 3891 patients with CF

Charakteristika der Population:

- Eight studies compared palivizumab with no prophylaxis. In the remaining two studies, one compared palivizumab use in a subgroup of children with CF versus other high-risk infants (prematurity, bronchopulmonary dysplasia, and/or congenital heart disease),²¹ while the other study evaluated the use of palivizumab in patients with CF.²⁵ Overall, the 10 studies included 1036 children with CF who received palivizumab.

Qualität der Studien:

- Methodological qualities of cohort studies included in the current review were mixed, with studies ranging from moderate to serious risk of bias.

Studienergebnisse:

Note: Meta-analysis could not be performed for clinical outcomes of interest due to the

limited number of included articles and the variability in the different outcomes assessed and the study designs.

- Seven studies reported that palivizumab prophylaxis had a positive impact on the rate of RSV hospitalization.
- Five studies (n=3404) reported that palivizumab prophylaxis significantly reduced the rate of hospitalization due to RSV infection compared to no prophylaxis.
- One study (n=5) demonstrated patients with CF who received palivizumab had no RSV hospitalization.
- Another study showed infants with CF receiving palivizumab (n=117) had a lower risk of hospitalization for RSV infection compared with premature infants (gestational age < 35 completed weeks) who received palivizumab (n=4880)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Evidence from the literature indicates that palivizumab may have a potential role in reducing RSV hospitalization in children aged <2 years with CF. Risk factors that would pose an infant with CF to increased risk of RSV infection include extreme prematurity, chronic lung disease (requirement for > 21% oxygen for at least the first 28 days after birth), and congenital heart disease. Given the lack of overall data with regard to effectiveness of palivizumab in patients with CF, there is a need for further research in the effectiveness and safety of the agent in this population.

Kommentar zum Review:

- There was substantial variation in the palivizumab regimens used in the studies reviewed. The mean age of first palivizumab exposure varied between 3.3 months in one study to 12.5 months in another study.
- Similarly, the number of palivizumab injections received by infants with CF also varied across studies, ranging from one to five doses.

3.3 Leitlinien

DGPI, 2018 [1] & [2].

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern; S2k-Leitlinie.

Fragestellung

Die vorliegende Leitlinie hat Empfehlungen zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen (vorwiegend RSV-Hospitalisierungen) durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern entwickelt. Die abgeleiteten Schlüsselempfehlungen wurden angepasst an das deutsche Gesundheitssystem.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz und ihrer Relevanz für den Versorgungskontext, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Nein
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: Nein
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Nächste Überprüfung geplant im 08/2023

Recherche/Suchzeitraum:

- Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine schematische Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde liegt.

LoE/GoR

Der Empfehlungsgrad ist bei allen Kernaussagen anhand der Formulierung ersichtlich:

- „soll“ oder „soll nicht“ – Starke Empfehlung: erwünschte Effekte überwiegen eindeutig Risiken/Zusatzaufwand oder vice versa.
- „sollte“ oder „sollte nicht“ – Empfehlung; erwünschte Effekte überwiegen vermutlich Risiken/Zusatzaufwand oder vice versa.
- „kann“ oder „kann nicht“ – Empfehlung offen; kein ausreichender Anhalt für überwiegenden Nutzen/Risiko der Intervention.

Empfehlungen werden für definierte diagnostische oder therapeutische Interventionen abgegeben. Es konnten mit gleicher Graduierung sowohl positive als auch negative Empfehlungen abgegeben werden.

Konsensstärke

Starker Konsens Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer

Konsens Zustimmung von > 75 – 95 % der Teilnehmer

mehrheitliche Zustimmung Zustimmung von > 50 – 75 % der Teilnehmer

kein Konsens Zustimmung von bis zu 50 % der Teilnehmer

Pro Abstimmung gab es die Antwortmöglichkeiten „ja“, „nein“ oder „Enthaltung“.

Empfehlungen

Kernaussage 2: An der Prävention von schweren RSV-Infektionen im Kindesalter sollen alle Ärzte, die Kinder betreuen (insbesondere niedergelassene Kinder- und Jugendärzte, Neonatologen, Kinderkardiologen, Kinderpneumologen) beteiligt werden

Kernaussage 3: Bei Frühgeborenen, Neugeborenen und jungen Säuglingen sowie Kindern mit chronischer Lungenerkrankung (z.B. interstitieller Lungenerkrankung, zystischer Fibrose, angeborenen Atemwegsanomalien), angeborenen Herzerkrankungen, neuromuskulären Erkrankungen, schweren Immundefekten, immunsuppressiver Therapie und chromosomalen Aberrationen, wie der Trisomie 21 soll ein schwerer Verlauf einer RSV-Erkrankung in Betracht gezogen werden.

Kernaussage 5: Alle Kinder mit erhöhtem Risiko sollen mit allgemein infektions-hygienischen Maßnahmen konsequent vor der Ansteckung mit RSV- und anderen resp. Infektionen im häuslichen Umfeld sowie in Praxis und Klinik geschützt werden. Eltern, Pflegepersonal und weiteres medizinisches Personal sollen hierzu informiert und geschult werden.

Kernaussage 6: Als zusätzliche Maßnahmen zum Schutz von Risikokindern

- soll eine sorgfältige Händehygiene von allen Kontaktpersonen durchgeführt werden
- soll in der Umgebung von Kindern nicht geraucht werden
- sollte zum Stillen im Säuglingsalter motiviert werden
- sollten Kinder mit hohem Risiko größere Personenansammlungen und Kinderkrippen vermeiden

Kernaussage 7: Palivizumab reduziert die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate bei Frühgeborenen $\leq 35 +6$ SSW bis zu einem Alter von 6 Monaten, bei Frühgeborenen $\leq 35 +6$ SSW mit medikamentös behandelter chronischer Lungenerkrankung (BPD) bis zu einem Alter von 24 Monate und bei Kindern mit hämodynamisch relevanten Herzfehler bis zu einem Alter von 24 Monaten. In den Zulassungsstudien konnte eine Verhinderung schwerer letaler oder beatmungspflichtiger RSV-Erkrankungen nicht belegt werden. Palivizumab wird als weitgehend sicheres Medikament angesehen.

Kernaussage 8: Palivizumab soll während der RSV-Saison in 4 Wochen-Intervallen (5 Injektionen) i.m. appliziert werden. Die 4-Wochen-Intervalle sollen v.a. zum Prophylaxe-Beginn strikt eingehalten werden.

Kernaussage 9: Kinder, die zu Beginn der RSV-Saison zwei Jahre und älter sind sollen keine Palivizumab-Prophylaxe erhalten. Kinder ohne erhöhtes Risiko einer schweren RSV-Erkrankung sollen keine Palivizumab-Prophylaxe erhalten.

Kernaussage 12: Eine RSV-Erkrankung im ersten Lebensjahr führt zwar nicht zur Bildung von schützenden Antikörpern, eine erneute RSV-Erkrankung mit Hospitalisierung ist aber sehr selten. Eine Palivizumab-Prophylaxe kann daher nach einer labordiagnostisch gesicherten RSV-Infektion beendet werden.

Kernaussage 13: Frühgeborene im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison, die wegen mittelschwerer oder schwerer bronchopulmonaler Dysplasie/chronischer Lungenerkrankung in den letzten drei Monaten vor Beginn der RSV-Saison (Beginn frühestens Anfang November) mit Sauerstoff behandelt oder beatmet wurden, haben ein hohes Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden. Diese Kinder sollen eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten.

Kernaussage 14: Frühgeborene mit einem Gestationsalter von $\leq 28+6$ Schwangerschaftswochen im Alter von ≤ 6 Monaten zum Beginn der RSV-Saison haben ein mittleres Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden. Diese Kinder können eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten.

Kernaussage 15: Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29+0 bis 34+6 Schwangerschaftswochen im Alter von ≤ 6 Monaten zum Beginn der RSV-Saison mit mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren:

- a) Entlassung aus der neonatologischen Primärversorgung direkt vor oder während der RSV-Saison,
- b) Kinderkrippenbesuch oder Geschwister in externer Kinderbetreuung,
- c) schwere neurologische Grunderkrankung.

haben ein mittleres Risiko, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden. Die Datenlage reicht aber nicht aus, um für diese Gruppe eine Empfehlung für oder gegen eine Prophylaxe mit Palivizumab auszusprechen. Es besteht jedoch gemäß der Zulassung die Möglichkeit unter besonderer Berücksichtigung von Risikofaktoren eine Prophylaxe mit Palivizumab durchzuführen.

Kernaussage 17: Aufgrund der begrenzten Datenlage kann eine Prophylaxe mit Palivizumab bei Patienten mit zystischer Fibrose, chronischen interstitiellen Lungenerkrankungen (ohne bronchopulmonale Dysplasie) oder nach Lungentransplantation nicht empfohlen werden.

Kernaussage 18: Kinder mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung - vor allem operations- bzw. interventionsbedürftige Herzfehler mit pulmonalarterieller Hypertonie, pulmonal-venöser Stauung oder Zyanose - sowie bei schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie im Alter von < 6 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison haben ein hohes Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung und sollen eine Palivizumab-Prophylaxe erhalten.

Kernaussage 19: Kinder mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung (vor allem operations- bzw. interventionsbedürftige Herzfehler mit pulmonalarterieller Hypertonie, pulmonal-venöser Stauung oder Zyanose) sowie bei schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie im Alter von 6 bis 12 Monaten bei Beginn der RSV-Saison haben ein mittleres Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung und können eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab erhalten.

Kernaussage 20: Kinder mit hämodynamisch nicht relevanten Herzfehlern, wie z.B. persistierendes Foramen ovale, bikuspidale Aortenklappe, leichte und aktuell nicht therapiebedürftige Pulmonal-, Aorten-, oder Aortenisthmusstenose, kleiner isolierter Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt, sowie ein kleiner Ductus arteriosus haben kein erhöhtes Risiko für eine schwere RSV Erkrankung und sollen keine Prophylaxe mit Palivizumab erhalten.

Kernaussage 23: Bei allen Kindern mit möglicher Indikation für eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab soll nach Aufklärung der Eltern eine individuelle gemeinsame Entscheidung gefällt werden. In der Aufklärung sollen das Risiko und die Wahrscheinlichkeit für eine schwere, stationäre RSV-Erkrankung und den Nachteilen der Prophylaxe (Aufwendungen, Injektionen für das Kind) gegenübergestellt werden.

Kernaussage 24: Die RSV-Saison beginnt in der Regel zwischen Anfang November und Anfang Dezember. Die erste Palivizumab-Gabe in Deutschland sollte **Anfang November** eines jeden Jahres erfolgen. Die vier weiteren Dosen sollten in 4-wöchentlichen Abständen verabreicht werden, so dass die letzte (5.) Dosis zwischen Ende Februar und Anfang März verabreicht wird.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2022)
am 01.03.2022

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Viruses] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus Infections] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus Vaccines] explode all trees
4	(syncytial AND (virus* OR viral)):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Mar 2017 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 01.03.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	respiratory syncytial virus[MeSH Terms]
2	respiratory syncytial virus infections[MeSH Terms]
3	respiratory syncytial virus vaccines[MeSH Terms]
4	syncytial[Title/Abstract] AND (virus*[Title/Abstract] OR viral[Title/Abstract])
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND

#	Suchfrage
	(literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND (evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	(#6) AND ("2017/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 01.03.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

Leclercq E et al., 2013. New CCG child filter [C];

angepasst durch Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss.

#	Suchfrage
1	respiratory syncytial virus[MeSH Terms]
2	respiratory syncytial virus infections[MeSH Terms]
3	respiratory syncytial virus vaccines[MeSH Terms]
4	syncytial[Title/Abstract] AND (virus*[Title/Abstract] OR viral[Title/Abstract])
5	"Pneumovirus"[Mesh:NoExp]
6	pneumovirus infections[MeSH Terms]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	"Bronchitis"[Mesh:NoExp]
9	bronchiolitis, viral[MeSH Terms]
10	bronchopneumonia[MeSH Terms]
11	"Pneumonia, Viral"[Mesh:NoExp]
12	bronchiolit*[Title/Abstract] OR pneumon*[Title/Abstract] OR bronchopneumon*[Title/Abstract] OR pleuropneumon*[Title/Abstract] OR lower

#	Suchfrage
	respiratory infection*[Title/Abstract] OR lower respiratory tract infection*[Title/Abstract] OR acute respiratory infection*[Title/Abstract] OR acute respiratory tract infection*[Title/Abstract]
13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
14	Adolescent[mh] OR Child[mh] OR Infant[mh] OR Pediatrics[mh] OR infan*[tw] OR child*[tw] OR adolescen*[tw] OR pediatric*[tw] OR paediatric*[tw] OR pube*[tw] OR juvenil*[tw] OR school*[tw] OR newborn*[tiab] OR new-born*[tiab] OR neonat*[tiab] OR neonat*[tiab] OR premature*[tiab] OR postmature*[tiab] OR premature*[tiab] OR post-mature*[tiab] OR preterm*[tiab] OR pre-term*[tiab] OR baby[tiab] OR babies[tiab] OR toddler*[tiab] OR youngster*[tiab] OR preschool*[tiab] OR kindergart*[tiab] OR kid[tiab] OR kids[tiab] OR playgroup*[tiab] OR play-group*[tiab] OR playschool*[tiab] OR prepube*[tiab] OR preadolescenc*[tiab] OR junior high*[tiab] OR highschool*[tiab] OR senior high[tiab] OR young people*[tiab] OR minors[tiab] OR boy[tiab] OR boys[tiab] OR boyfriend[tiab] OR boyhood[tiab] OR girl*[tiab]
15	#13 AND #14
16	covid*[Title] OR corona*[Title] OR sars*[Title]
17	#13 NOT #16
18	#7 OR #15 OR #17
19	(#18) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
20	(#19) AND ("2017/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
21	(#20) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.03.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI).** Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern; S2k-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 048-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 01.03.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab_2018-11.pdf.
2. **Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI).** Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 048-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 01.03.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-012m_S2k_Prophylaxe-von-schweren-RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab_2018-11.pdf.
3. **Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JVA.** Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(11):Cd013757. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013757.pub2>.
4. **Kua KP, Lee SWH.** Systematic review of the safety and efficacy of Palivizumab among infants and young children with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 2017;37(6):755-769.
5. **Sanders SL, Agwan S, Hassan M, Van Driel ML, Del Mar CB.** Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(8):Cd009417. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009417.pub2>.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>
- [C] **Leclercq E, Leeflang MM, Van Dalen EC, Kremer LC.** Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. *J Pediatr* 2013;162(3):629-634.

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo