



Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab

Vom 27. Juni 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Bewertungsgrundlage	3
2.1.1	Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	3
2.1.2	Ergebnisse der Literaturrecherche	7
2.2	Bewertungsentscheidung.....	24
3.	Verfahrensablauf	29

1. Rechtsgrundlage

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zu den Therapiekosten und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt; § 73 Abs. 8 Satz 3 bis 6 SGB V gilt entsprechend. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; § 92 Abs. 2 Sätze 3 und 4 sowie § 92 Abs. 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend. Die Therapiehinweise können Empfehlungen zu den Anteilen einzelner Wirkstoffe an den Verordnungen im Indikationsgebiet vorsehen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Im Oktober 2022 wurde für das Nirsevimab-haltige Arzneimittel Beyfortus® zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison zugelassen¹.

Wie bei Palivizumab, das für Frühgeborene und vorerkrankte Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie und angeborenen Herzfehlern bis zu 24 Monaten zugelassen ist und für dessen Anwendung bereits ein Therapiehinweis gemäß § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL vom 19. Juni 2008 besteht (in Kraft getreten am 28. November 2008 [BAnz. Nr. 181 (S. 4 260) vom 27.11.2008]), handelt es sich bei Nirsevimab, das für Kinder in ihrem ersten Lebensjahr zugelassen ist, um einen gegen das F Protein des RSV gerichteten Antikörper. Der Unterausschuss Arzneimittel ist daher zu der Entscheidung gelangt, den Therapiehinweis unter Berücksichtigung von Nirsevimab für Palivizumab neu zu fassen.

Bei vielen Kindern, die unter die zugelassenen Indikationen von Nirsevimab und Palivizumab fallen, ist anzunehmen, dass das Risiko für schwerwiegende Erkrankungsverläufe mit Krankenhausaufnahme gering ist und damit vermutlich auch der potenzielle Nutzen der Gabe von gegen das RSV gerichtete Antikörper.

Der Einsatz von gegen das RSV gerichteten Antikörpern erscheint daher nur unter Einschränkung der Zulassung auf Kinder mit höherem Risiko für schwere Infektionsverläufe wirtschaftlich.

Zur Aktualisierung der im Therapiehinweis dargestellten Kinder mit hohem Risiko für schwere Infektionsverläufe bei RSV-Erkrankungen hat sich der Unterausschuss Arzneimittel einen Überblick über den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse verschafft.

Ergänzend zu der Berücksichtigung von Nirsevimab und der Überprüfung der dargestellten Kinder mit hohem Risiko werden im Zuge der Aktualisierung überholte Angaben im Therapiehinweis Palivizumab bereinigt und Textpassagen redaktionell angepasst.

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_de-0.pdf [Zugriff: 26.05.2023]

2.1 Bewertungsgrundlage

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach Leitlinien und systematischen Reviews zur Identifizierung und Bestimmung von Risikofaktoren für schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei Kindern durchgeführt. Die Literaturrecherche diente der Bestimmung der Gruppen von Kindern, bei denen aufgrund des höheren Risikos für schwere Infektionsverläufe die Verordnung von gegen das F Protein des RSV gerichteten Antikörpern wirtschaftlich ist. Die Recherche wurde nach PRISMA-S dokumentiert² und die Recherchestrategie vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet³. Folgende Datenbanken wurden ohne Sprachrestriktion dafür durchsucht: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), Pubmed und EMBASE (OVID). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen und Fachgesellschaften. Ergänzend fand eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien statt, unter Verwendung des privaten Modus.

Der Suchzeitraum wurde für die Leitliniensuche auf die letzten 5 Jahre, für systematische Reviews auf die letzten 10 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 15.03.2023 abgeschlossen. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab insgesamt 529 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Fragestellung 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 11 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

2.1.1 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2023) am 06.03.2023

#	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 in Cochrane Reviews

2 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>

3 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.2016.01.0>

Systematic Reviews in PubMed am 15.03.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	respiratory syncytial viruses[mh]
2	respiratory syncytial virus infections[mh]
3	respiratory syncytial virus vaccines[mh]
4	(syncytial[tiab] AND (virus*[tiab] OR viral[tiab])) OR RSV[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	respiratory syncytial virus infections/prevention and control[mh]
7	Risk factors[mh] OR primary prevention[mh] OR hospitalization[mh]
8	risk*[tiab] OR prophyla*[tiab] OR prevent*[tiab] OR hospital*[tiab]
9	Disease Progression[mh]
10	severe[tiab] OR severity[tiab] OR progress[tiab] OR progression[tiab] OR course*[tiab] OR exacerbation*[tiab]
11	respiratory syncytial virus infections/epidemiology[mh]
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	#5 AND #12
14	(#13) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR

#	Suchfrage
	proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
15	(#14) AND ("2013/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
17	(#16) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Systematic Reviews in Embase (Ovid) 1974 to 2023 am 15.03.2023

verwendete Suchfilter:

Wolters Kluwer Health. Systematic reviews EMBASE. In: OVID tools and resources portal. [Zugriff: 18.01.2022]. URL: <https://tools.ovid.com/ovidtools/expertsearches.html>.

#	Suchfrage
1	exp Human respiratory syncytial virus/
2	respiratory syncytial virus infection/
3	respiratory syncytial virus vaccine/
4	(syncytial adj4 (virus* or viral)).ti,ab,kf,kw.
5	OR/1-4
6	exp respiratory syncytial virus infection/pc
7	exp risk factor/ or exp primary prevention/ or pre-exposure prophylaxis/ or exp immunization/ or prophylaxis/ or infection prevention/ or exp child hospitalization/ or exp hospitalization/ or hospitalized child/ or hospitalized infant/ or high risk infant/ or High risk patient/ or high risk population/
8	(risk* or prophyla* or prevent* or hospitali*).ti,ab,kf,kw
9	disease course/ or exp deterioration/ or exp disease exacerbation/ or exp general condition deterioration/
10	(severe or severity or progress or progression or course* or exacerbation*).ti,ab,kf,kw
11	exp respiratory syncytial virus infection/ep
12	or/6-11
13	5 and 12
14	Systematic review/ or Exp meta analysis/
15	((exp Meta Analysis/ or ((meta adj analy\$) or metaanalys\$).tw. or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.) or ((Cancerlit or cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or cinhal or science citation index or bids).ab.) or ((reference lists or bibliograph\$ or hand-search\$ or manual search\$ or relevant journals).ab.) or ((data extraction or selection criteria).ab. and review.pt.)) not (letter.pt. or editorial.pt. or (animal/ not (animal/ and human/)))
16	14 or 15

#	Suchfrage
17	13 and 16
18	limit 17 to yr="2013 -Current"

Leitlinien in PubMed am 06.03.2023

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	respiratory syncytial viruses[mh]
2	respiratory syncytial virus infections[mh]
3	respiratory syncytial virus vaccines[mh]
4	(syncytial[tiab] AND (virus*[tiab] OR viral[tiab])) OR RSV[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2018/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 03.04.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

2.1.2 Ergebnisse der Literaturrecherche

Bei der Literaturrecherche wurden die Leitlinien

- **Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI).** Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern; S2k-Leitlinie. AWMF-Registernummer 048-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [3,4]
- **Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, et al.** Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev* 2020;33:35-44 [6]
- **Public Health Agency of Canada.** An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) recommended use of palivizumab to reduce complications of respiratory syncytial virus infection in infants [online]. Ottawa (CAN): Public Health Agency of Canada; 2022. [11]

und die systematischen Reviews

- **Chaw PS, Wong SWL, Cunningham S, Campbell H, Mikolajczyk R, Nair H.** Acute lower respiratory infections associated with respiratory syncytial virus in children with underlying congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2020;222(Suppl 7):S613-S619. [1]
- **Checchia PA, Paes B, Bont L, Manzoni P, Simões EA, Fauroux B, et al.** Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among infants with congenital heart disease. *Infect Dis Ther* 2017;6(1):37-56. [2].
- **Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, Simões EA, Bont L, Checchia PA, et al.** Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among preterm infants without chronic lung disease or congenital heart disease. *Infect Dis Ther* 2016;5(4):417-452. [5]
- **Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, Checchia PA, Fauroux B, Bont L, et al.** Defining the incidence and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among children with chronic diseases. *Infect Dis Ther* 2017;6(3):383-411. [7]
- **Mauskopf J, Margulis AV, Samuel M, Lohr KN.** Respiratory syncytial virus hospitalizations in healthy preterm infants: systematic review. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(7):e229-238.[8]
- **Mitra S, El Azrak M, McCord H, Paes BA.** Hospitalization for respiratory syncytial virus in children with down syndrome less than 2 years of age: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2018;203:92-100.[9]
- **Paes B, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Bont L, Checchia PA, Simões EA, et al.** Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among infants with chronic lung disease. *Infect Dis Ther* 2016;5(4):453-471.[10]].

als relevante Quellen identifiziert.

In Tabelle 1 sind die identifizierten Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion bei Kindern aus den drei extrahierten Leitlinien [3,4,6,11] nach ihrer Relevanz zusammengefasst. Eine „soll“- bzw. „starke“-Empfehlung wurde als relevanter Risikofaktor, eine „kann“- bzw. „schwache“-Empfehlung als möglicher Risikofaktor und eine Empfehlung gegen die Gabe von Palivizumab (PVZ) als kein relevanter Risikofaktor eingeteilt. Die Tabelle wurde mit Ergebnissen relevanter Systematischer Reviews [1,2,5,7,8,9,10] ergänzt.

Tabelle 1: Identifizierte Risikofaktoren für schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei Kindern

Risikofaktor	Relevanter Risikofaktor	Möglicher Risikofaktor	Kein relevanter Risikofaktor
Frühgeborene ohne andere Komorbiditäten	<p>Public Health Agency of Canada, 2022 [11]. <u>Preterm infants without CHD or CLD:</u> Recommendation 1.1: NACI recommends that PVZ <u>should</u> be offered to infants born at < 30 weeks, 0 days gestation and aged < 6 months at the onset of or during the RSV season. (Strong NACI Recommendation)</p> <ul style="list-style-type: none"> NACI concludes that there is fair evidence to recommend PVZ use in this population (Grade B evidence). 	<p>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), 2018 [3,4]. Frühgeborene mit einem Gestationsalter von ≤ 28+6 Schwangerschaftswochen im Alter von ≤ 6 Monaten zum Beginn der RSV-Saison haben ein <u>mittleres Risiko</u>, eine schwere RSV-Erkrankung (z.B. mit Hospitalisation) zu erleiden. „kann“-Empfehlung; starker Konsens, Empfehlung offen</p>	<p>Public Health Agency of Canada, 2022 [11]. <u>Preterm infants without CHD or CLD:</u> Recommendation 1.3: NACI recommends that PVZ <u>should not</u> be offered to otherwise healthy infants born at or after 33 weeks, 0 days gestation (Strong NACI Recommendation)</p> <p>→ NACI concludes that there is fair evidence to <u>recommend against</u> PVZ use in this population (Grade C evidence).</p> <p>Recommendation 1.4: NACI recommends that PVZ <u>should not</u> be offered to infants or siblings of multiple births who do not otherwise qualify for prophylaxis. (Strong NACI Recommendation)</p> <p>→ NACI concludes that there is fair evidence to <u>recommend against</u> PVZ use in this population (Grade C evidence).</p>

Risikofaktor	Relevanter Risikofaktor	Möglicher Risikofaktor	Kein relevanter Risikofaktor
	<p>Luna M et al., 2020 [6]. Palivizumab is recommended for: <u>Preterm infants without other comorbidities</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <29 ($\leq 28^6$) wGA and ≤ 9 months at the start of the RSV season - 29-31 (29^0 to 31^6) wGA and ≤ 6 months at the start of the RSV season - 32-35 (32^0 to 35^6) wGA and high-risk (score: 50-56) using a countryspecific or generalisable risk factor scoring tool <p>→ level of evidence: 1a, strength of recommendation: A</p>	<p>Public Health Agency of Canada, 2022 [11]. <u>Preterm infants without CHD or CLD:</u> Recommendation 1.2: NACI recommends that PVZ <u>may be considered</u> for infants of 30 to 32 weeks, 6 days gestation aged < 3 months at the onset of or during the RSV season if they are at high risk of exposure to RSV from day care attendance or presence of another preschool child or children in the home. (Discretionary NACI Recommendation)</p> <ul style="list-style-type: none"> • NACI concludes that there is insufficient evidence to recommend PVZ use in this population (Grade I evidence). Therefore, this recommendation is based on expert opinion. 	
		<p>Systematischer Review: Mauskopf J et al., 2016 [8].</p> <ul style="list-style-type: none"> • target population: preterm infants born at 29 to 35 WGA who did not receive RSV immunoprophylaxis and who did not have chronic lung disease or other major coexisting conditions • Of the 6 included studies, 5 were prospective cohort studies and 1 was a case-control study; risk of bias was low in all 6 studies. • All 6 studies estimated risk factors associated with RSV hospitalization in an infant's first RSV season and included only preterm infants born between 32 or 33 and 35 WGA; thus, they did not 	

Risikofaktor	Relevanter Risikofaktor	Möglicher Risikofaktor	Kein relevanter Risikofaktor
		<p>provide any information for infants born between 29 and 32 WGA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Important risk factors for RSV hospitalization (OR > 2.0 in at least 1 study) were young chronological age during the RSV season, having school-age siblings, day-care attendance, breastfeeding less than 2 months and small for gestational age (high SOE). 	
		<p>Systematischer Review : Figueras-Aloy et al., 2016 [5].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objective: risk and burden of RSV infection in preterm infants born at <37 weeks' gestational age (wGA) without chronic lung disease or congenital heart disease. • Preterm infants, particularly those born at lower wGA, tended to have higher RSV hospitalization (RSVH) rates compared with otherwise healthy term infants; high strength of evidence (SOE): Level 1 studies¹⁾: n = 8; risk of bias²⁾: 10.9) • RSVH rates ranged from 5 per 1000 children to >100 per 1000 children with the highest rates shown in the lowest gestational age infants (high SOE). • Independent risk factors associated with RSVH include: proximity of birth to the RSV season, living with school-age siblings, smoking of mother during 	

Risikofaktor	Relevanter Risikofaktor	Möglicher Risikofaktor	Kein relevanter Risikofaktor
		pregnancy or infant exposure to environmental smoking, reduced breast feeding, male sex, and familial atopy (asthma) (high SOE).	
Frühgeborene mit anderen Komorbiditäten (bronchopulmonale Dysplasie, chronische Lungenerkrankung)	<p>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), 2018 [3,4]. 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • „soll“-Empfehlung; starker Konsens, starke Empfehlung 	<p>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), 2018 [3,4]. 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:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Entlassung aus der neonatologischen Primärversorgung direkt vor oder während der RSV-Saison, b) Kinderkrippenbesuch oder Geschwister in externer Kinderbetreuung, c) schwere neurologische Grunderkrankung. <p>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.</p> <p>→ starker Konsens, Empfehlung offen</p> <p>Kinder mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung (vor allem operations- bzw. interventionsbedürftige Herzfehler mit</p>	

Risikofaktor	Relevanter Risikofaktor	Möglicher Risikofaktor	Kein relevanter Risikofaktor
		<p>pulmonalarterieller Hypertonie, pulmonalvenöser Stauung oder Zyanose) sowie bei schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie im Alter von 6 bis 12 Monaten bei Beginn der RSV-Saison haben ein <u>mittleres Risiko</u> für eine schwere RSV-Erkrankung und <u>können</u> eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab erhalten.</p> <p>→ starker Konsens, Empfehlung offen</p>	
	<p>Public Health Agency of Canada, 2022 [11]. <u>Chronic Lung Disease of Prematurity and other chronic lung diseases</u> Recommendation 2.1: NACI recommends that PVZ <u>should</u> be offered to infants with chronic lung disease of prematurity (defined as born at ≤32 wGA and need for supplemental O2 >21% for at least the 1st 28 days after birth) who are <24 months of age at the onset on the RSV season and have required ongoing supplemental O2 therapy in the 6 months prior to the onset of or during the RSV season. (Strong NACI Recommendation) → NACI concludes that there is good evidence to recommend PVZ use in this population (Grade A evidence).</p>	<p>Public Health Agency of Canada, 2022 [11]. <u>Chronic Lung Disease of Prematurity and other chronic lung diseases</u> Recommendation 2.2: NACI recommends that PVZ <u>may be considered</u> for children < 24 months of age with severe chronic lung disease of other etiology (e.g. congenital cystic lung disease, chronic interstitial lung disease, congenital lung malformations, congenital airway abnormalities or neuromuscular conditions affecting ability to clear airway secretions) or who require home respiratory support (e.g, supplemental O2, mechanical ventilation, continuous positive airway pressure, tracheostomy) if requiring ongoing supplemental O2 or assisted ventilation in the 6 months prior to the onset of or during the RSV season. (Discretionary NACI Recommendation) → NACI concludes that there is insufficient evidence to recommend PVZ use in this population (Grade I</p>	

Risikofaktor	Relevanter Risikofaktor	Möglicher Risikofaktor	Kein relevanter Risikofaktor
		evidence). Therefore, this recommendation is based on expert opinion.	
Kinder mit anderen Komorbiditäten (Herzerkrankung, syndromale oder neurologische Grunderkrankungen, bronchopulmonale Dysplasie, chronische Lungenerkrankung)	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), 2018 [3,4]. Kinder mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung - vor allem operations- bzw. interventionsbedürftige Herzfehler mit pulmonalarterieller Hypertonie, pulmonalvenöser 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 → „soll“-Empfehlung; starker Konsens, starke Empfehlung Patienten mit syndromalen oder neurologischen Grunderkrankungen, die durch zusätzliche Risikofaktoren wie eine chronische Lungenerkrankung, einen Herzfehler, einen schweren Immundefekt oder eine Frühgeburtlichkeit beeinträchtigt sind, sollten eine RSV Prophylaxe mit Palivizumab erhalten. → „soll“-Empfehlung; starker Konsens, starke Empfehlung		
	Public Health Agency of Canada, 2022 [11]. <u>Congenital heart disease and other chronic cardiopathy:</u>	Public Health Agency of Canada, 2022 [11]. <u>Congenital heart disease and other chronic cardiopathy:</u>	

Risikofaktor	Relevanter Risikofaktor	Möglicher Risikofaktor	Kein relevanter Risikofaktor
	<p>Recommendation 4.1: NACI recommends that PVZ <u>should</u> be offered to infants with haemodynamically significant CHD (as assessed by a paediatric cardiologist) who are < 1 year of age at the onset of the RSV season. (Strong NACI Recommendation)</p> <p>→ NACI concludes that there is good evidence to recommend PVZ use in this population (Grade A evidence)</p>	<p>Recommendation 4.2: NACI recommends that PVZ <u>may be considered</u> for infants < 1 year of age at the onset of the RSV season who have haemodynamically significant chronic cardiopathy (as assessed by a paediatric cardiologist) of other etiology. (Discretionary NACI Recommendation)</p> <p>→ NACI concludes that there is insufficient evidence to recommend PVZ use in this population (Grade I evidence). Therefore, this recommendation is based on expert opinion.</p> <p>Recommendation 4.3: NACI recommends that PVZ <u>may be considered</u> for children 12-24 months of age at the onset of the RSV season if they are awaiting heart transplantation or have received a heart transplant in the previous 6 months. (Discretionary NACI Recommendation)</p> <p>→ NACI concludes that there is insufficient evidence to recommend PVZ use in this population (Grade I evidence). Therefore, this recommendation is based on expert opinion.</p>	
	<p>Luna M et al., 2020 [6]. <u>Children with CLD/BPD</u> Palivizumab is recommended for:</p> <ul style="list-style-type: none"> · For infants ≤12 months at the start of the RSV season 		

Risikofaktor	Relevanter Risikofaktor	Möglicher Risikofaktor	Kein relevanter Risikofaktor
	<p>· During the second year of life in children who remain at high-risk <i>BPD/CLD and those at high-risk in the second year of life to be defined according to local experience and practice</i> → level of evidence: 1a, strength of recommendation: A</p> <p><u>Children with CHD</u> Palivizumab is recommended for:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Infants ≤12 months with haemodynamically significant cyanotic or acyanotic disease · Children 12-24 months, cyanotic or acyanotic, who remain haemodynamically unstable → level of evidence: 1a, strength of recommendation: A		
	<p>Systematischer Review: Checcia P.A. et al., 2017 [2].</p> <p><i>SR schließt auch Kinder ≥ 2 Jahre ein, jedoch in den meisten Studien (<2 Jahre)</i></p> <p>congenital heart disease (CHD), in particular hemodynamically significant (HS)-CHD, is a significant risk factor for severe RSV infection with RSV hospitalization (RSVH) rates ranging from 14–357 per 1000 (high strength of evidence (SOE); (level 1 studies¹)=9, risk of bias: very low)</p> <p>Children with CHD spend an average of 4.4–14 days in hospital for RSV infection, with</p>	<p>Systematischer Review: Chaw P. et al., 2020 [1].</p> <ul style="list-style-type: none"> • meta-analysis of available data on RSV-associated acute lower respiratory infections (ALRI) hospitalizations in children aged <5 years, comparing those with underlying CHD to those without CHD • The overall quality of the studies was of medium grade (average score, 3.6 of 8.0; • Overall, children aged 0–24 months with underlying CHD had a 2.8-fold (95% CI, 1.9–4.1-fold) higher risk of 	

Risikofaktor	Relevanter Risikofaktor	Möglicher Risikofaktor	Kein relevanter Risikofaktor
	<p>up to 53% requiring admission to the ICU (high SOE; level 1 studies¹: n = 8; risk of bias: very low))</p> <p>Children with CHD have a more severe disease course (increased ICU admission and ventilation) than children without CHD (high SOE; level 1 studies¹: n = 2; risk of bias: very low)</p>	<p>hospitalization than children without CHD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Among children aged 0 to <12 months, the mean hospitalization rate was 102.5 events/1000 children for those with underlying CHD and 35.2 events/1000 children for those with no CHD (IRR, 2.5; 95% CI, 1.4–4.5); among those aged 12 to <24 months, rates were 11.5 events/1000 children and 3.0 events/1000 children, respectively (IRR 3.8, 95% CI, 1.5–9.3). 	
	<p>Systematischer Review: Paes B et al., 2016 [10].</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLD/BPD is a highly significant independent risk factor for RSVH (OR 2.2–7.2); high SOE (level 1 studies¹: n = 2; risk of bias²: 11.0) • CLD/BPD has been associated with a higher rate of RSVH than other high-risk groups (e.g. CHD, preterm without comorbidities) and term infants; high SOE (level 1 studies¹: n = 3; risk of bias²: 10.7) • The reported incidence of RSVH in infants and young children with CLD/BPD who have not received RSV immunoprophylaxis mostly varies between 12 and 21% (level 1 studies¹: n = 3; risk of bias²: 10.7) 		

Risikofaktor	Relevanter Risikofaktor	Möglicher Risikofaktor	Kein relevanter Risikofaktor
	<ul style="list-style-type: none"> Median stay in hospital for RSV infection in children with CLD/BPD is 4–11 days; moderate SOE (level 1 studies¹: n = 1; level 2 studies¹: n = 2; risk of bias²: 10.7) CLD/BPD is significantly and independently associated with a complicated course of disease, involving use and duration of mechanical ventilation and requirement for ECMO support; moderate SOE (level 1 studies¹: n = 1; level 3 studies¹: n = 1; risk of bias²: 10.0) 		
Down-Syndrom	<p>Public Health Agency of Canada, 2022 [11]. Recommendation 5.2: NACI recommends that PVZ <u>should</u> be offered to children with Down syndrome who qualify for prophylaxis because of hsCHD, chronic lung disease, prematurity or immunodeficiency. (Strong NACI Recommendation)</p> <p>→ NACI concludes that there is fair evidence to recommend PVZ use in this population (Grade B evidence).</p>	<p>Luna M et al., 2020 [6]. <u>Down syndrome (without other comorbidities)</u> Palivizumab is recommended for: · Children with Down syndrome ≤24 months → level of evidence: 2c, strength of recommendation: B</p>	<p>Public Health Agency of Canada, 2022 [11]. Recommendation 5.1: NACI recommends that PVZ <u>should not</u> be offered routinely to children < 24 months of age with Down syndrome. (Strong NACI Recommendation)</p> <p>→ NACI concludes that there is fair evidence to <u>recommend against</u> routine PVZ use in this population (Grade D evidence).</p>
		<p>Systematischer Review: Mitra S et al., 2018 [9].</p> <ul style="list-style-type: none"> Inclusion: data on RSV-related hospitalization in children aged <2 years with Down syndrome and those without Down syndrome The primary outcome was RSV-related hospitalization and was defined as any RSV-specific hospitalization. 	

Risikofaktor	Relevanter Risikofaktor	Möglicher Risikofaktor	Kein relevanter Risikofaktor
		<ul style="list-style-type: none"> • 8 retrospective studies, 1 combined retrospective and prospective cohort study, 1 prospective study, and 1 case-control study. • In 10 studies including a total of 1 748 209 children, 12.6% of the children with Down syndrome (491 of 3882) were hospitalized with RSV infection. The presence of Down syndrome was associated with a significantly higher risk of RSV-related hospitalization (relative risk [RR], 6.06; 95% CI, 4.93-7.45; I² = 65%; GRADE, moderate). • RSV-related LOS (mean difference, 2.11 days; 95% CI, 1.47-2.75 days; I² = 0%; (4 studies) GRADE, low), and the need for assisted ventilation (RR, 5.82; 95% CI, 1.81-18.69; I² = 84%; (3 studies) GRADE, low). • Children with Down syndrome without congenital heart disease (RR, 6.31; 95% CI, 4.83-8.23; (3 studies) GRADE, moderate) also had a significantly higher risk of RSV-related hospitalization. • The risk of RSV-related hospitalization remained significant in the subgroup of children aged <1 year (RR, 6.25; 95% CI, 4.71-8.28; (2 studies) GRADE, high). • Excluding all studies with high risk of bias and those with possible use of RSV immunoprophylaxis, high GRADE 	

Risikofaktor	Relevanter Risikofaktor	Möglicher Risikofaktor	Kein relevanter Risikofaktor
		<p>evidence revealed that for every 1000 children with Down syndrome with RSV, there will be 200 more (95% CI, 131-297 more) hospitalizations compared with 1000 children without Down syndrome with RSV (RR, 5.53; 95% CI, 3.97-7.73)</p> <ul style="list-style-type: none"> in 6 of the 11 studies, the extracted data were not adjusted for potential confounders, such as age of admission and associated clinical conditions, which could inflate the effect estimate toward increased RSV-related hospitalization in children with Down syndrome. This was accounted for in the GRADE assessment for quality of evidence. 	
Zystische Fibrose		<p>Public Health Agency of Canada, 2022 [11]. Recommendation 3.2: NACI recommends that PVZ <u>may be considered</u> for children < 24 months of age with cystic fibrosis who have severe chronic lung disease as defined by need for ongoing supplemental oxygen in the 6 months prior to the onset of or during the RSV season. (Discretionary NACI Recommendation)</p> <p>→ NACI concludes that there is insufficient evidence to recommend use in this population. (Grade I evidence). Therefore, this recommendation is based on expert opinion.</p>	<p>Public Health Agency of Canada, 2022 [11]. Recommendation 3.1: NACI recommends that PVZ <u>should not be offered</u> routinely to children < 24 months of age with cystic fibrosis. (Strong NACI Recommendation)</p> <p>NACI concludes that there is fair evidence to <u>recommend against</u> routine PVZ use in this population (Grade D evidence).</p>

Risikofaktor	Relevanter Risikofaktor	Möglicher Risikofaktor	Kein relevanter Risikofaktor
		<p>Luna M et al., 2020 [6]. <u>Cystic Fibrosis (without other comorbidities)</u> Palivizumab is recommended for:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Infants ≤12 months · Children in the second year of life with manifestations of severe lung disease or weigh <10th percentile <p>→ level of evidence: 2c, strength of recommendation: B</p>	<p>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), 2018 [3,4]. Aufgrund der begrenzten Datenlage <u>kann</u> eine Prophylaxe mit Palivizumab bei Patienten mit zystischer Fibrose <u>nicht empfohlen</u> werden. → starker Konsens, Empfehlung offen</p>
		<p>Systematischer Review: Manzoni P et al, 2017 [7].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cystic fibrosis is a significant risk factor for RSVH in early (<2 years) childhood (rate ratio: 2.5–4.3) [low strength of evidence (SOE): level 2 studies¹: n = 5, level 3 studies: n = 1, risk of bias: very low • RSVH rate of 64–181 per 1000 children [low SOE] • Average of 2–11 days hospitalization [low SOE] 	
<p>Anatomische Anomalien der Lunge oder neuromuskuläre Störungen</p>		<p>Luna M et al., 2020 [6]. Palivizumab is recommended for:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Children ≤24 months with significant neuromuscular disease or congenital anomalies that compromises the respiratory tract (e.g. hypotonia, cerebral palsy, chronic interstitial pulmonary disease, airway and pulmonary malformations, tracheostomy) <p>→ level of evidence: 4, strength of recommendation: C</p>	

Risikofaktor	Relevanter Risikofaktor	Möglicher Risikofaktor	Kein relevanter Risikofaktor
Immunsuppression		<p>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), 2018 [3,4]. Bei Kindern mit schwerer Immunsuppression oder schweren angeborenen Immundefekt <u>kann</u> eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab erwogen werden. Dabei handelt es sich jedoch um einen Off-label-use (Heilversuch). → starker Konsens, Empfehlung</p>	
		<p>Public Health Agency of Canada, 2022 [11]. <u>Immunocompromised Children:</u> Recommendation 6.1: NACI recommends that PVZ <u>may be considered</u> for children <24 months of age who are severely immunocompromised. (Discretionary NACI Recommendation) NACI concludes that there is insufficient evidence to recommend PVZ use in this population (Grade I evidence). Therefore, this recommendation is based on expert opinion</p>	
		<p>Luna M et al., 2020 [6]. Palivizumab is recommended for: · Children ≤24 months who are profoundly immunocompromised (e.g. primary immunodeficiency syndromes, immune suppression following haematopoietic stem cell transplantation, solid organ transplantation or cytotoxic chemotherapy) → level of evidence: 4, strength of recommendation: C</p>	
chronischen interstitielle			<p>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), 2018 [3,4].</p>

Risikofaktor	Relevanter Risikofaktor	Möglicher Risikofaktor	Kein relevanter Risikofaktor
Lungen- erkrankungen (ohne broncho- pulmonale Dysplasie)			Aufgrund der begrenzten Datenlage <u>kann</u> eine Prophylaxe mit Palivizumab bei Patienten mit chronischen interstitiellen Lungen- erkrankungen (ohne bronchopulmonale Dysplasie) <u>nicht empfohlen</u> werden. → starker Konsens, Empfehlung offen
Lungentransplant ation			Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), 2018 [3,4]. Aufgrund der begrenzten Datenlage <u>kann</u> eine Prophylaxe mit Palivizumab bei Patienten nach Lungentransplantation <u>nicht empfohlen</u> werden. → starker Konsens, Empfehlung offen
hämodynamisch nicht relevanter Herzfehler			Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), 2018 [3,4]. 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 <u>sollen keine Prophylaxe</u> mit Palivizumab erhalten. → starker Konsens, starke Empfehlung

Abkürzungen: ALRI = acute lower respiratory infections; CHD = Congenital heart disease; CLD = Chronic Lung Disease; RSV = Respiratory Syncytial Virus; SOE = strength of evidence; wGA= weeks' gestational age

¹⁾ Level 1: Local and current random sample surveys (or censuses); Level 2: Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances; Level 3: Local non-random sample.

²⁾ Average RTI Item Bank Score, where 1 = very high risk of bias and 12 = very low risk of bias

Referenzen

1. Chaw PS, Wong SWL, Cunningham S, Campbell H, Mikolajczyk R, Nair H. Acute lower respiratory infections associated with respiratory syncytial virus in children with underlying congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2020;222(Suppl 7):S613-S619.
2. Checchia PA, Paes B, Bont L, Manzoni P, Simões EA, Fauroux B, et al. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among infants with congenital heart disease. *Infect Dis Ther* 2017;6(1):37-56.
3. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern; S2k-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 048-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 03.03.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren_RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab_2018-11.pdf.
4. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern; S2k Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 048-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 03.03.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012m_S2k_Prophylaxe-von-schweren_RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab_2018-11.pdf.
5. Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, Simões EA, Bont L, Checchia PA, et al. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among preterm infants without chronic lung disease or congenital heart disease. *Infect Dis Ther* 2016;5(4):417-452.
6. Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev* 2020;33:35-44.
7. Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, Checchia PA, Fauroux B, Bont L, et al. Defining the incidence and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among children with chronic diseases. *Infect Dis Ther* 2017;6(3):383-411.
8. Mauskopf J, Margulis AV, Samuel M, Lohr KN. Respiratory syncytial virus hospitalizations in healthy preterm infants: systematic review. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(7):e229-238.
9. Mitra S, El Azrak M, McCord H, Paes BA. Hospitalization for respiratory syncytial virus in children with down syndrome less than 2 years of age: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2018;203:92-100.
10. Paes B, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Bont L, Checchia PA, Simões EA, et al. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among infants with chronic lung disease. *Infect Dis Ther* 2016;5(4):453-471.



2.2 Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die in „2.1 Bewertungsgrundlage“ genannten Unterlagen zu Palivizumab, Nirsevimab und Risikofaktoren für schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei Kindern gemäß 4. Kapitel § 7 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) bewertet und in dem Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern umgesetzt. Der bestehende Therapiehinweis zu Palivizumab vom 19. Juni 2008 wird hierdurch ersetzt. Die Neufassung des Therapiehinweises zu gegen das F Protein des RSV gerichteten Antikörpern berücksichtigt den Therapiehinweis zu Palivizumab vom 19. Juni 2008 insofern, als dass er die Passagen des Therapiehinweises zu Palivizumab, die weiterhin Gültigkeit haben, übernimmt. In der Neufassung wird in Passagen, die generell für RSV-gerichtete Antikörper gelten, „Palivizumab“ durch „Respiratorisches-Synzytial-Virus-Antikörper“ oder „RSV-Antikörper“ ersetzt. In den jeweiligen Abschnitten werden die im Folgenden beschriebenen Änderungen im Vergleich zum Therapiehinweis zu Palivizumab vom 19. Juni 2008 vorgenommen:

Überschrift

In der Überschrift des Therapiehinweises wird durch die Ersetzung von „Palivizumab“ durch „Respiratorisches-Synzytial-Virus-Antikörper“ klargestellt, dass der Therapiehinweis über Palivizumab hinaus auch für andere gegen das F Protein des RSV gerichtete Antikörper wie Nirsevimab Gültigkeit hat.

Indikation

Der Abschnitt „Indikation“ wird in der Neufassung des Therapiehinweises direkt unter dem Abschnitt „Überschrift“ aufgeführt. Die Angaben zur Zulassung von Synagis® mit dem Wirkstoff Palivizumab wurden mit der aktuellen Fachinformation (Stand März 2022) abgeglichen und das Anwendungsgebiet von Beyfortus® mit dem Wirkstoff Nirsevimab sowie entsprechende Quellenangaben ergänzt.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Reihenfolge der Absätze wird angepasst und mit dem Satz „Der Einsatz von gegen das F Protein des RSV gerichteten Antikörpern ist wirtschaftlich bei Kindern mit höherem Risiko für schwere Infektionsverläufe:“ begonnen.

Die spezifische Nennung der Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften wird gestrichen.

Basierend auf den Erkenntnissen aus der in 2.1. dargestellten Literaturrecherche werden die aufgeführten Gruppen von Kindern mit hohem Risiko für schwere Infektionsverläufe bis auf Klarstellungen der Angaben zu Schwangerschaftswochen (SSW) von Frühgeborenen aus dem Therapiehinweis für Palivizumab vom 19. Juni 2008 übernommen.

Position A	Position B + C
Da Nirsevimab (Stand 27. Juni 2023) nur für Kinder bis zu einem Jahr zugelassen ist ⁴ , wird die Angabe zu „Kindern mit hohem Risiko für schwere Infektionsverläufe im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-	Obwohl zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungsnahmeverfahrens Nirsevimab nicht für Kinder bis 24 Monate zugelassen ist, werden im Therapiehinweis weiterhin Angaben zu Kindern mit einem Alter von bis zu 24 Monaten gemacht. Aufgrund

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_en.pdf [Zugriff: 13.06.2023]

<p>Saison [...]“ dahingehend geändert, dass für Nirsevimab darauf hingewiesen wird, dass nur eine Verordnung für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensmonat möglich ist: „Kindern mit hohem Risiko mit hohem Risiko für schwere Infektionsverläufe im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten, im Falle von Nirsevimab ≤ 12 Lebensmonaten, zum Beginn der RSV-Saison, [...]“</p>	<p>einer beantragten Zulassungserweiterung⁵ ist eine Erweiterung des Anwendungsgebiets auf Kinder mit hohem Risiko für eine RSV-Erkrankung für Nirsevimab bis zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des Therapiehinweises zu erwarten. Bei den im Therapiehinweis aufgeführten Wirkstoffen ist von den verordnenden Ärztinnen und Ärzten grundsätzlich die Zulassung der entsprechenden Arzneimittel zu beachten.</p>
---	---

Position A + B	Position C
<p>Im Vergleich zum Therapiehinweis aus dem Jahr 2008 ergab sich durch die Bewertung der Ergebnisse aus der systematischen Literaturrecherche keine neue Gruppe von Kindern mit erhöhtem Risiko für schwere Infektionsverläufe bei einer RSV-Erkrankung, bei der ein Einsatz von RSV-Antikörpern generell als wirtschaftlich anzusehen ist. Daher beschränkt sich die Population von Kindern, für die der Einsatz von gegen das F Protein des RSV gerichteten Antikörpern wirtschaftlich ist auf Kinder, die an bronchopulmonaler Dysplasie (mit begleitenden therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison) oder hämodynamisch relevanten Herzfehlern leiden. Eine ärztliche Verordnung von RSV-Antikörpern ist für Kinder mit schwerer Immunsuppression oder angeborenen Immundefekten über die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise hinaus ausnahmsweise mit Begründung in der Patientenakte möglich, wenn im Einzelfall ein vergleichbares Risiko für einen schweren Infektionsverlauf besteht. Die deutsche Leitlinie der DGPI⁷ spricht für</p>	<p>Im Vergleich zum Therapiehinweis aus dem Jahr 2008 ergab sich durch die Bewertung der Ergebnisse aus der systematischen Literaturrecherche eine neue Gruppe von Kindern mit erhöhtem Risiko für schwere Infektionsverläufe bei einer RSV-Erkrankung, bei der ein Einsatz von RSV-Antikörpern generell als wirtschaftlich anzusehen ist. Dabei handelt es sich um Kinder, die z. B. aufgrund einer Stammzell- oder Organtransplantation oder Chemotherapie schwer immunsupprimiert sind oder an einem schweren angeborenen Immundefekt leiden. Entsprechend wird die Population Kinder „mit schwerer Immunsuppression oder schwerem angeborenen Immundefekt“ in der Aufzählung der an bronchopulmonaler Dysplasie (mit begleitenden therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison) oder hämodynamisch relevanten Herzfehlern leidenden Kinder ergänzt.</p>

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-24-26-april-2023_en.pdf
[Zugriff: 01.06.2023]

<p>eine RSV-Prophylaxe bei immunsupprimierten Kindern lediglich eine „kann-Empfehlung“ aus. Die Evidenz für eine Anwendung von RSV-Antikörpern bei immunsupprimierten Kindern ist limitiert⁶, daher sollten die Antikörper bei diesen Kindern nur nach individueller Abwägung unter Beachtung der Schwere der Immunsuppression und in Einzelfällen angewendet werden.</p>	
--	--

Im Therapiehinweis werden weiterhin, als begleitende therapeutische Maßnahmen bei bronchopulmonaler Dysplasie, Behandlungen wie zusätzlicher Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison und, als Beispiele für hämodynamisch relevante Herzfehler, relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung aufgeführt.

Als unter wirtschaftlichen Aspekten vertretbar gesehen wird die Gabe bei Kindern im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 29. Schwangerschaftswoche (SSW) (28 (+6)) geboren wurden oder die als Frühgeborene ab der vollendeten 29. SSW (29 (+0)) bis zur vollendeten 35. SSW (34 (+6)) geboren wurden und bei denen weitere Risikofaktoren für schwere Verläufe einer RSV-Infektion vorliegen. Bei Letzteren ist individuell abzuwägen. Es müssen mindestens zwei Risikofaktoren wie eine z. B. schwere neurologische Erkrankung, Geschwister im Kindergarten- oder Schulalter oder eine Entlassung aus der Neonatologie zwischen Oktober und Dezember vorhanden sein.

Im Einklang mit den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie⁷ wird der Wortlaut zur Gabe bei frühgeborenen Kindern im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison zu „bis zur vollendeten 29.“ (ehemals vollendete 28.) Schwangerschaftswoche (SSW) angepasst und im zweiten Punkt zu Frühgeborenen die Angabe „29.“ ausführlicher, als „vollendete[n] 29. SSW (29 (+0))“, gefasst.

Um im Einzelfall eine Verordnung von gegen das F Protein des RSV gerichteten Antikörpern bei Kindern zu ermöglichen, die nicht in die im Therapiehinweis genannten Gruppen fallen, aber ein vergleichbar hohes Risiko für einen schweren Infektionsverlauf haben, wurde eine entsprechende Regelung ergänzt.

Des Weiteren wird ergänzt, dass gegen das F Protein des RSV gerichtete Antikörper nicht zur Therapie der RSV-Infektion geeignet sind und konkretisiert, dass für Kinder kein Impfstoff zur aktiven Immunisierung gegen RSV verfügbar ist.

Generelle Ausführungen zur Saison und Vorkommen des RSV wurden mit öffentlich zugänglichen Informationen des Robert-Koch-Instituts⁸ abgeglichen. Das prozentuale Vorkommen des RSV in hospitalisierten Bronchiolitis-Fällen wurde aus Meissner 2016⁹ entnommen. Angaben zur Letalität werden nicht übernommen.

6 Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. Paediatr Respir Rev 2020;33:35-44

7 https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren_RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab_2018-11.pdf. [Zugriff: 03.03.2023]

8 https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html [Zugriff: 01.06.2023]

9 Meissner 2016, Viral Bronchiolitis in Children, The New England Journal of Medicine

Da für Nirsevimab keine Daten zur Sterblichkeit vorliegen, wird lediglich Palivizumab in der Angabe zu Mortalität genannt, deren Reduktion in einem Cochrane-Review¹⁰ nicht nachgewiesen werden konnte. Der Satz zum Einfluss von Palivizumab auf die Schwere der RSV-Erkrankung wurde unter Berücksichtigung des EPAR von Synagis®¹¹, der Publikation Feltes 2003¹² und der IMPact-Studie 1998¹³ angepasst.

Es folgen allgemeine Angaben zur zweifelhaften Notwendigkeit der Antikörper bei einem Großteil der Kinder, für die die Antikörper zwar zugelassen sind, bei denen das Risiko für schwere Krankheitsverläufe allerdings gering ist. An dieser Stelle wird auf eine wiederholte Aufzählung von Risikofaktoren für schwere Verlaufsformen einer RSV-Erkrankung in der Neufassung des Therapiehinweises verzichtet.

Außerdem wird ergänzt, dass der Therapiehinweis keine vergleichende Bewertung der RSV-Antikörper enthält und auf eine zu erwartende Nutzenbewertung von Nirsevimab nach § 35a SGB V hingewiesen.

Unter dem Hinweis, dass Nirsevimab auch für termingeborene Kinder zugelassen ist, werden Ergebnisse aus den Zulassungsstudien für Frühgeborene¹⁴ und Termingeborene^{15,16} zitiert, die die Verringerung der Hospitalisierungsrate bei gesunden Kindern ab der vollendeten 29. SSW (29 (+0)) zeigen. Nicht übernommen werden Ausführungen zu fehlenden Untersuchungen, inwiefern im Ausland gewonnene Daten auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind sowie Ausführungen zu nicht auf validen Daten basierenden Kosten und Angaben zur Anzahl der benötigten Dosen, da die Anzahl der gegebenen Dosen zwischen Palivizumab und Nirsevimab variiert.

Kosten

Der Angabe, dass die Antikörper intramuskulär und vorzugsweise in den anterolateralen Oberschenkel verabreicht werden, folgen Hinweise zur Dosierung von Palivizumab und eine mit Stand der verfügbaren Palivizumab-haltigen Arzneimittel vom 20. März 2023 berechnete tabellarische Darstellung der Kosten in Abhängigkeit des Körpergewichts des Kindes pro Gabe und Saison. Da sich zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens keine Nirsevimab-haltigen Arzneimittel auf dem deutschen Markt befinden, folgt der Dosisangabe von Nirsevimab zwar eine Tabelle zur Darstellung der Kosten in Abhängigkeit des Körpergewichts des Kindes, aber keine Angabe der Kosten. Diese sollen nach Eintritt von Nirsevimab-haltigen Arzneimitteln in den deutschen Markt ergänzt werden.

Wirkungen

Für Palivizumab und Nirsevimab wird beschrieben, dass es sich um humanisierte monoklonale Immunglobulin-G1-kappa(IgG1κ)-Antikörper handelt, die an das A-Epitop des Fusionsproteins

10 Garegnani et al. 2021, Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews

11 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 01.06.2023]

12 Feltes et al. 2003, Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease, J Pediatr

13 The IMPact RSV Study Group 1998, Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants, Pediatrics

14 Griffin et al. 2020, Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants, Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants, The New England Journal of Medicine

15 Hammit et al. 2022, Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants, The New England Journal of Medicine

16 Muller et al. 2023, Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants The New England Journal of Medicine

des RS-Virus (RSV-F-Protein) binden und neutralisierende und fusionsinhibitorische Aktivität gegenüber beiden RSV-Untertypen A und B besitzen^{1,11}.

Wirksamkeit

Basierend auf einem Cochrane Review zu Palivizumab und der Prävention von schweren Verläufen einer RSV-Erkrankung (2021)¹⁰ wird der Absatz zu klinischen Studien zu Palivizumab aktualisiert. Aus den Aktualisierungen ergeben sich keine inhaltlichen Änderungen. Die Beschreibung der Zulassungsstudien und ihrer Ergebnisse wird unverändert aus dem Therapiehinweis zu Palivizumab von 2008 übernommen. Lediglich die Angabe des p-Werts in der Tabelle zur absoluten Risikoreduktion der RSV-Erkrankungsrate wird angepasst. Der Wert 0,00004 wird aus Gründen der Vereinheitlichung als < 0,001 dargestellt. Außerdem wird die Angabe zum fehlenden Nutznachweis für eine über 5 Monate hinausgehende Behandlung nicht übernommen. Der Hinweis, dass die Wirksamkeit von Palivizumab in einem zweiten Behandlungszyklus während einer darauffolgenden RSV-Saison nicht formell in einer Studie mit dieser Zielsetzung untersucht wurde, findet sich jedoch auch in der Neufassung des Therapiehinweises.

Entsprechend den Angaben im EPAR¹ von Beyfortus® (Nirsevimab) werden die randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studien D5290C00003, MELODY und MEDLEY, in denen Nirsevimab untersucht wurde, beschrieben. Für die Studien D5290C00003 und MELODY werden die Ergebnisse tabellarisch dargestellt. Wie auch für Palivizumab wird die absolute Risikoreduktion durch die Anwendung des RSV-Antikörpers wiedergegeben. Die in der Tabelle zur Wirksamkeit dargestellten Daten sind dem EPAR von Beyfortus¹ sowie den Publikationen Griffin (2020)¹⁴, Hammit (2022)¹⁵ und Muller (2023)¹⁶ entnommen. Sie zeigen die Verringerung der Erkrankungen, Hospitalisierungen sowie sehr schweren Verläufe von RSV-Erkrankungen bei gesunden Kindern unterteilt in sehr und mäßig frühgeborenen (Gestationsalter ≥ 29 bis < 35 Wochen, Studie D5290C00003) sowie spät früh- und termingeborenen Kindern (Gestationsalter ≥ 35 Wochen Studie MELODY).

Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Entsprechend den Angaben in den EPARs von Synagis® (Palivizumab)¹¹ und Beyfortus® (Nirsevimab)¹ werden Risiken der Gabe der RSV-Antikörper wie Überempfindlichkeitsreaktionen und als häufige Nebenwirkungen Fieber und Reaktionen an der Injektionsstelle aufgeführt.

3. **Verfahrensablauf**

Mit der Vorbereitung seiner Beschlüsse hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 27. Juni 2023 nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	17.10.2022 12.12.2022 16.01.2023 13.01.2023	Beratung über die Aktualisierung der AM-RL Anlage IV
UA Arzneimittel	07.03.2023	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs zur Aktualisierung des Therapiehinweises zu Palivizumab unter Berücksichtigung von Nirsevimab
AG Nutzenbewertung	13.03.2023 17.04.2023 24.05.2023 12.06.2023	Beratung über die Aktualisierung der AM-RL Anlage IV
UA Arzneimittel	27.06.2023	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderungen der AM-RL in Anlage IV

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Gemäß § 92 Absatz 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.

Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 27. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

in Vertretung
Zahn