

Zusammenfassende Dokumentation



Gemeinsamer
Bundesausschuss

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab

Vom 2. November 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren	3
1.	Bewertungsgrundlagen	3
1.1	Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	4
1.1.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	8
2.	Bewertungsentscheidung	26
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren	37
1.2	Mündliche Anhörung	37
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	37
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	37
2.2	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	37
3.	Auswertung der Stellungnahmen	39
4.	Wortprotokoll	66
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	78

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt!

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 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 Absatz 8 Satz 3 bis 6 SGB V gilt entsprechend. Nach § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V können in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; § 92 Absatz 2 Sätze 3 und 4 sowie § 92 Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend. Die Therapiehinweise können Empfehlungen zu den Anteilen einzelner Wirkstoffe an den Verordnungen im Indikationsgebiet vorsehen.

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 Arzneimittel-Richtlinie (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 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 gerichteter 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.

Da zum Zeitpunkt der Beschlussfassung Nirsevimab lediglich für Kinder bis 12 Monate zugelassen ist, werden im Therapiehinweis Angaben zu Kindern bis 24 Monate dahingehend angepasst, dass für Nirsevimab die Anwendung bei Kindern bis 12 Monate beschrieben wird und erforderliche Anpassungen unter den Vorbehalt einer entsprechenden Zulassungserweiterung gestellt werden. Aufgrund einer beantragten Zulassungserweiterung² für das Nirsevimab-haltige Arzneimittel Beyfortus® ist eine Erweiterung des Anwendungsgebiets auf

1 URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_de-0.pdf [Zugriff: 31.08.2023]

2 URL: <https://www.ema.europa.eu/en/events/committee-medicinal-products-human-use-chmp-17-20-july-2023> [abgerufen 31.08.2023]

Kinder bis 24 Monate mit hohem Risiko für eine RSV-Erkrankung für Nirsevimab in den nächsten Monaten zu erwarten. Vorbehaltlich der Erweiterung der Zulassung durch die Europäische Kommission werden die entsprechenden Angaben zur Zulassung von Beyfortus® und zur Anwendung bei Kindern zwischen 12 und 24 Monaten im Therapiehinweis durch einen entsprechenden Vorbehaltsbeschluss unmittelbar Geltung erlangen.

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 dokumentiert³ und die Recherchestrategie vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet⁴. 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

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

3 Rethlefsen 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>

4 McGowan et al. 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 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])

#	Suchfrage
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
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

1.1.1 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)	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. <ul style="list-style-type: none"> • „soll“-Empfehlung; starker Konsens, starke Empfehlung 	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: <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. 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. <ul style="list-style-type: none"> ➔ starker Konsens, Empfehlung offen Kinder mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung (vor allem operations- bzw. interventionsbedürftige Herzfehler mit	

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)</p> <p>→ 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)</p> <p>→ 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 <p>→ level of evidence: 1a, strength of recommendation: A</p>		
	<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] 	
Anatomische Anomalien der Lunge oder neuromuskuläre Störungen		<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>	

Risikofaktor	Relevanter Risikofaktor	Möglicher Risikofaktor	Kein relevanter Risikofaktor
chronischen interstitielle Lungen-erkrankungen (ohne broncho-pulmonale Dysplasie)			<p>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), 2018 [3,4]. 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</p>
Lungentransplantation			<p>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</p>
häodynamisch nicht relevanter Herzfehler			<p>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), 2018 [3,4]. Kinder mit häodynamisch 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</p>

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.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde außerdem auf die währenddessen fertiggestellte und federführend von der DGPI herausgegebenen S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“⁵ verwiesen. Die in der aktualisierten Leitlinie beschriebenen Risikogruppen finden sich im Wesentlichen bereits in der vorherigen Version⁶. Unterschiede in der Beschreibung der Risikogruppen wurden im Rahmen der Bewertung der Stellungnahmen geprüft und sind in die Bewertung eingeflossen.

2. Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die in der Literaturrecherche identifizierten Unterlagen sowie die während des Stellungnahmeverfahrens aktualisierte und federführend von der DGPI herausgegebene S2k-Leitlinie „zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“⁵ 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. Im Falle einer zu erwartenden Zulassungserweiterung von Beyfortus® um Kinder bis 24 Monate mit hohem Risiko für einen schweren Erkrankungsverlauf nach einer RSV-Infektion werden die Angaben zur Zulassung von Beyfortus® entsprechend angepasst.

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.

5 URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2023-09.pdf [Zugriff: 29.09.2023]

6 URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab_2018-11.pdf. [Zugriff: 03.03.2023]

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.

Da Nirsevimab (Stand 17. Oktober 2023) nur für Kinder bis zu einem Jahr zugelassen ist¹ wird die Angabe zu „Kindern mit hohem Risiko für schwere Infektionsverläufe im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-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 für schwere Infektionsverläufe im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten, im Falle von Nirsevimab ≤ 12 Lebensmonaten, zum Beginn der RSV-Saison, [...]“.

Im Falle einer zu erwartenden Zulassungserweiterung von Beyfortus® um Kinder bis 24 Monate mit hohem Risiko für einen schweren Erkrankungsverlauf nach einer RSV-Infektion werden die auf der Fachinformation basierenden Angaben zu dem Alter und der zweiten RSV-Saison in den Empfehlungen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise angepasst.

Im Vergleich zum Therapiehinweis aus dem Jahr 2008 ergab sich durch die Bewertung der Ergebnisse aus der systematischen Literaturrecherche, der nach der systematischen Literaturrecherche überarbeiteten federführend von der DGPI herausgegebenen S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“² und dem Stellungnahmeverfahren die Berücksichtigung einer weiteren 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 mit Trisomie 21, die auch unabhängig von einem oft vorhandenen hämodynamisch signifikanten Herzfehler regelhaft ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionsverläufe bei einer RSV-Erkrankung haben. Entsprechend wird die Population Kinder „mit Trisomie 21“ in der Aufzählung der an bronchopulmonaler Dysplasie (mit begleitenden therapeutischen Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison) oder hämodynamisch relevanten Herzfehlern leidenden Kinder ergänzt.

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 35. SSW (34 (+6)) geboren wurden. Wie in der aktualisierten deutschen Leitlinie zur RSV-Prophylaxe bei Kindern⁵ beschrieben und im Stellungnahmeverfahren vorgebracht, haben Frühgeborene auch ohne weitere Risikofaktoren regelhaft ein erhöhtes Risiko für einen schweren RSV-Krankheitsverlauf. Daher ist eine Verordnung von RSV-Antikörpern auch ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren als wirtschaftlich zu betrachten.

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

Die Evidenz zur Höhe des Risikos für einen schweren RSV-Krankheitsverlauf und insbesondere der Wirksamkeit einer RSV-Prophylaxe ist in diesen Fällen schwächer als bei den im Therapie-

hinweis genannten Gruppen^{5,7,8}. Daher ist bei den nicht im Therapiehinweis genannten Risikogruppen eine Einzelfallentscheidung zu treffen, weil nicht generell von einem vergleichbar hohen Risiko für einen schweren RSV-Krankheitsverlauf ausgegangen werden kann und eine individuelle Beurteilung des Risikos erforderlich ist.

Eine ärztliche Verordnung von RSV-Antikörpern ist für Kinder mit schwerer Immunsuppression (z. B. Stammzell- oder Organtransplantation oder Chemotherapie), mit angeborenen Immundefekten (z. B. schwerer kombinierter Immundefekt), Kindern mit syndromalen Grunderkrankungen mit erhöhter Infektanfälligkeit, neuromuskulären Erkrankungen mit Beeinträchtigung des Abhustens oder eingeschränkter Lungenfunktion 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 Wirksamkeit einer RSV-Prophylaxe konnte bei schweren therapiepflichtigen chronischen Lungenerkrankungen (Ausnahme bronchopulmonale Dysplasie) nicht belegt werden⁵.

Jedoch können auch Kinder mit cystischer Fibrose (CF), primärer ciliärer Dyskinesie (PCD), angeborenen Atemwegsfehlbildungen, Zwerchfellhernie oder interstitiellen Lungenerkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen schweren RSV-Krankheitsverlauf haben. Der Einsatz einer für diese Kinder zugelassenen RSV-Prophylaxe kann daher nach individueller Abwägung in Betracht gezogen und mit Begründung verordnet werden. Die Gründe sind in der Patientenakte zu dokumentieren.

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-Instituts⁹ abgeglichen. Das prozentuale Vorkommen des RSV in hospitalisierten Bronchiolitis-Fällen bei Kindern wurde aus Meissner 2016¹⁰ entnommen. Angaben zur Letalität werden nicht übernommen.

Da für Nirsevimab keine Daten zur Sterblichkeit vorliegen, wird lediglich Palivizumab in der Angabe zu Mortalität genannt, deren Reduktion in einem Cochrane-Review¹¹ nicht nachgewiesen werden konnte. Der Satz zum Einfluss von Palivizumab auf die Schwere der RSV-Erkrankung wurde unter Berücksichtigung des EPAR von Synagis^{®12}, der Publikation Feltes 2003¹³ und der IMPact-Studie 1998¹⁴ 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.

7 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

8 Manzoni, P., 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): p. 383-411

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

10 Meissner 2016, Viral Bronchiolitis in Childrn, *The New England Journal of Medicine*

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

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

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

14 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*

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 Frühgeborene¹⁵ und Termingeborene^{16,17} 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 Nirsevimab und eine mit Stand der verfügbaren Palivizumab- und Nirsevimab-haltigen Arzneimittel vom 1. September 2023 berechnete tabellarische Darstellung der Kosten in Abhängigkeit des Körpergewichts des Kindes pro Gabe und Saison. Wie im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens angeregt, wird dabei die Gewichtsentwicklung von Kindern unter 3,3 kg berücksichtigt. Während Nirsevimab als Einmaldosis gegeben wird¹, basiert die Berechnung der Kosten für Palivizumab auf einem Dosierschema von 5 Dosen, für das die meiste Erfahrung gesammelt werden konnte¹².

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 des RS-Virus (RSV-F-Protein) binden und neutralisierende und fusionsinhibitorische Aktivität gegenüber beiden RSV-Untertypen A und B besitzen^{1,12}.

Wirksamkeit

Basierend auf einem Cochrane Review zu Palivizumab und der Prävention von schweren Verläufen einer RSV-Erkrankung (2021)¹¹ 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

15 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

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

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

wiedergegeben. Die in der Tabelle zur Wirksamkeit dargestellten Daten sind dem EPAR¹ von Beyfortus® (Nirsevimab) sowie den Publikationen Griffin (2020)¹⁵, Hammit (2022)¹⁶ und Muller (2023)¹⁷ 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)¹² und Beyfortus® (Nirsevimab)¹ werden Risiken der Gabe der RSV-Antikörper wie Überempfindlichkeitsreaktionen und als häufige Nebenwirkungen Fieber und Reaktionen an der Injektionsstelle aufgeführt.

Bewertung der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgetragene Einwände

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde eingewendet, dass alle Kinder von einer präventiven Gabe von Nirsevimab profitieren könnten. Dem ist zu entgegnen, dass die Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln, die keine Impfstoffe sind, im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung voraussetzt, dass die Arzneimittelanwendung als medizinische Vorsorgeleistung notwendig ist (§ 23 SGB V) oder der Krankenbehandlung dient (§ 27 SGB V).

Daher ist anhand des Anwendungsgebietes zu beurteilen, ob und inwieweit die Anwendung des Arzneimittels der Sekundärprophylaxe zuzuordnen ist. Dies kann anhand einer entsprechenden Risikobeurteilung der Vulnerabilität der betroffenen Patientenpopulation erfolgen und orientiert sich daran, ob die RSV Infektion regelmäßig mit einem potentiell schwerwiegenden Verlauf einhergeht.

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.

Es ist richtig, dass Nirsevimab unter Berücksichtigung der gesetzlichen Voraussetzungen für eine Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln entsprechend den Regelungen des SGB V trotz weitergehender Zulassung nur im Rahmen der Sekundärprophylaxe bei Kindern zur Anwendung kommen kann, bei denen die RSV-Infektion regelmäßig mit einem potentiell schwerwiegenden Verlauf einhergeht.

Dem Einwand wird nicht gefolgt.

Dem Einwand bei zwischen der 29. SSW und der vollendeten 35. SSW frühgeborenen Kindern für eine wirtschaftliche Verordnung von RSV-Antikörpern, anders als im Stellungnahmeentwurf vorgesehen, keine weiteren Risikofaktoren als notwendig zu erachten, wird gefolgt.

Die Berücksichtigung weiterer im Stellungnahmeverfahren angeführter Risikogruppen wird im Folgenden beschrieben:

Da Kinder mit Trisomie 21, auch unabhängig von einem oft vorhandenen hämodynamisch signifikanten Herzfehler, ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionsverläufe bei einer RSV-Erkrankung haben^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}, wird entsprechend und anders als im Stellungnahmeentwurf vorgesehen, die Population Kinder „mit Trisomie 21“ 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 im Therapiehinweis ergänzt. Dem Einwand zur Berücksichtigung von Kindern mit Trisomie 21 wird gefolgt.

Unter Berücksichtigung der Einwände zu Kindern mit Immunsuppression und neuromuskulären Erkrankungen werden in den Tragenden Gründen in der Beschreibung der Möglichkeit über die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise hinaus, wenn im

Einzelfall ein vergleichbares Risiko für einen schweren Infektionsverlauf besteht, ausnahmsweise RSV-Antikörper zu verordnen „Kinder mit schwerer Immunsuppression (z. B. Stammzell- oder Organtransplantation oder Chemotherapie), mit angeborenen Immundefekten (z. B. schwerer kombinierter Immundefekt), Kindern mit syndromalen Grunderkrankungen mit erhöhter Infektanfälligkeit, neuromuskulären Erkrankungen mit Beeinträchtigung des Abhustens oder eingeschränkter Lungenfunktion“ genannt. Ob das Risiko immunsupprimierter oder neuromuskulär erkrankter Kinder mit den im Therapiehinweis genannten Risikogruppen vergleichbar ist und dementsprechend eine Verordnung von RSV-Antikörpern mit Begründung in der Patientenakte erfolgen kann, ist im Einzelfall ärztlich abzuwägen.

Daher wird dem Einwand, diese Gruppen im Therapiehinweis zu nennen, wie im Fall der immunsupprimierten Kinder auch durch Position C des Stellungnahmeentwurfs teilweise vorgesehen, nicht gefolgt.

Auch im Fall der schwerwiegenden Lungenerkrankungen ist im Einzelfall, neben dem für das Kind zu erwarteten Nutzen einer prophylaktischen Behandlung mit RSV-Antikörpern, abzuwägen, ob das Risiko des Kindes einen schweren Erkrankungsverlauf nach RSV-Infektion zu erleiden mit den im Therapiehinweis genannten Risikogruppen vergleichbar ist.

Auch aufgrund der unklaren Datenlage zur Prophylaxe mit RSV-Antikörpern bei Kindern mit Erkrankungen wie zystischer Fibrose^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}, wird diese Risikogruppe nicht im Therapiehinweis genannt.

Im Stellungnahmeverfahren wurde ebenfalls eingewendet, dass die Regelung im Therapiehinweis zu Mehrfachregulierung führe oder unrechtmäßig sei.

Dem Einwand, dass der Therapiehinweis zu einer Verordnungseinschränkung führe, ist zu entgegen, dass eine generelle Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung für Arzneimittelanwendungen zur Primärpräventionen, mit Ausnahme von Ansprüchen nach §§ 20i und j SGB V nicht angenommen werden kann. Diese systematische Leistungsbegrenzung des SGB V hat der G-BA bei seinen Regelungen zur wirtschaftlichen Verordnung von Arzneimitteln zur Krankenbehandlung zu beachten; eine Regelungsbefugnis zur Verschiebung dieser Grenze besteht nicht. Ausgangspunkt der Regelungen zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots bei der Anwendung von Arzneimitteln zur RSV-Prophylaxe ist also im Gegensatz zur „bloßen“ Krankheitsverhütung der Bezug zu einer konkret drohenden Krankheit, welche Behandlungsbedürftigkeit begründet (BSG, Urt. v. 28.2.1980 –8a RK 5/79, BSGE50, BSGE 50, 44; Becker/Kingreen/Welti, 8. Aufl. 2022, SGB V § 23 Rn. 7 mwN). Gegenstand der Regelungen im Therapiehinweis können demnach allein diejenigen Sachverhalte sein, die der sekundären Prävention dienen und knüpft daher an Risikofaktoren an.

Wie auch für den Einwand, der im Therapiehinweis eine Doppelregulierung mit Blick auf das Verfahren nach § 35a SGB V sieht, sind für die eingewendete „Verordnungseinschränkung“ durch den Therapiehinweis die Ausführungen zur Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung als medizinische Vorsorgeleistung (§ 23 SGB V) oder der Krankenbehandlung (§ 27 SGB V) relevant. Weitergehende Erläuterungen zu den §§ 23 und 27 SGB V mit Blick auf den Therapiehinweis finden sich unter dem oben aufgeführten Einwand, dass alle Kinder von einer präventiven Gabe von Nirsevimab profitieren könnten.

Der Therapiehinweis gibt dem verordnenden Arzt der verordnenden Ärztin Hinweise für welche Patientengruppen der Einsatz von RSV-Antikörpern unter Berücksichtigung der gesetzlichen Voraussetzung einerseits und der wissenschaftlichen Datenlage andererseits generell wirtschaftlich ist bzw. unter Berücksichtigung des jeweiligen Einzelfalls sein kann.

Im Vergleich zu Verordnungseinschränkungen und -ausschlüssen stellen Therapiehinweise regelmäßig das mildere Mittel dar und sind als Instrument zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots unter Berücksichtigung der Grenzen der Leistungspflicht in der

gesetzlichen Krankenversicherung anerkannt (vgl. grundlegend BSG, Urt. v. 31.05.2006 - B 6 KA 13/05 R).

Auch die wirkstoffbezogene frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V steht insoweit nicht im Widerspruch zum übergeordneten indikationsbezogenen Therapiehinweis nach § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V, der für diese auch nicht vorgreiflich ist. Die Therapieoptionen zur RSV-Prophylaxe vergleichende Aussagen enthält der Therapiehinweis daher nicht. Im Übrigen unterliegen Therapiehinweise der Beobachtungspflicht des G-BA als Normgeber. Etwaige Erkenntnisse aus der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, welche für die Aussagen des Therapiehinweises relevant sind, wären Anlass einer Prüfung notwendiger Anpassungen des Therapiehinweises. Angesichts unterschiedlicher Regelungsgegenstände und Ziele liegt dies jedoch nicht auf der Hand.

Wie in den Stellungnahmen ausgeführt, ist die STIKO laut IfSG zuständig für die Empfehlung von Schutzimpfungen und anderen Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe übertragbarer Krankheiten. Anders als bei Empfehlungen der STIKO für Schutzimpfungen nach § 20i Absatz 1 SGB V führt eine - bislang ausstehende - Empfehlung der STIKO zum Einsatz von RSV-Antikörpern zur Prävention von RSV-Erkrankungen jedoch nicht zu einer Umsetzung durch den G-BA im Sinne einer Regelung des Anspruchs der Versicherten auf Versorgung mit nach den §§ 23 ff. SGB V und damit der Krankenbehandlung dienenden Arzneimitteln. Ein Anspruch auf Versorgung mit Arzneimitteln, die keine Impfstoffe sind, kann sich allein aus den §§ 20, 23 und 27 SGB V ergeben. Diesbezüglich gibt der G-BA mit vorliegendem Therapiehinweis den verordnenden Ärztinnen und Ärzten Hinweise in Bezug auf eine wirtschaftliche Versorgungsweise dieser Arzneimittel.

Etwaige Empfehlungen der STIKO stehen also neben den Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von RSV-Antikörpern zur Krankenbehandlung.

Mit Blick auf den Umstand, dass derzeit eine entsprechende Auseinandersetzung der STIKO zum Einsatz von RSV-Antikörpern zur Prävention von RSV-Erkrankungen unklar ist, wird einer rein vorsorglichen Formulierung zur Abgrenzung, wie in den Stellungnahmen angeregt, nicht gefolgt. Unbenommen hiervon ist die Anpassung aus Anlass einer entsprechenden STIKO-Empfehlung im Rahmen der allgemeinen Beobachtungspflicht des G-BA.

Dem Einwand, dass aus Leitlinien zum Einsatz von Palivizumab keine Empfehlungen zum Einsatz von Nirsevimab ableitbar seien, ist Folgendes zu entgegnen:

Wie in den Stellungnahmen angemerkt, empfehlen die extrahierten Leitlinien zur RSV-Prophylaxe allein Palivizumab. Zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinien war Palivizumab der einzig verfügbare und damit genannte RSV-Antikörper. Da im Therapiehinweis jedoch keine Bewertung der Wirksamkeit von Palivizumab vorgenommen wird (und daraus Schlussfolgerungen für Nirsevimab gezogen werden), sondern Risikokonstellationen beschrieben werden, in denen eine dem Wirtschaftlichkeitsgebot entsprechende Verordnung erfolgen kann, sind die extrahierten Leitlinien und systematischen Reviews sehr wohl dazu geeignet ein diesbezügliches Bild der Evidenzlage zu verschaffen. Des Weiteren werden Ausführungen zu Risikokonstellationen unabhängig von Anwendungsgebieten zugelassener Arzneimittel gemacht.

Während des Stellungnahmeverfahrens wurde außerdem die Aktualisierung der federführend von der DGPI herausgegebenen und in der systematischen Literaturrecherche nach Leitlinien und systematischen Reviews zur Identifizierung und Bestimmung von Risikofaktoren für schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei Kindern identifizierte S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ fertiggestellt^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}. Die in der aktualisierten Leitlinie beschriebenen Risikogruppen finden sich im Wesentlichen bereits in der vorherigen Version⁶. Unterschiede in der Beschreibung der Risikogruppen wurden im Rahmen der Bewertung der Stellungnahmen geprüft und sind in die Bewertung eingeflossen.

Hiervon unbenommen, dient das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a dazu, auf der Grundlage einer Bewertung des Zusatznutzens eine Erstattungsbetragsverhandlung für Arzneimittel mit dem neuen Wirkstoff Nirsevimab zu ermöglichen.

Grundlage des Therapiehinweises war eine systematische Literaturrecherche, mit der der G-BA sich einen Überblick über den Stand der medizinischen Wissenschaft zum Einsatz von Antikörpern zur RSV-Prophylaxe unter Berücksichtigung der Grenzen der Leistungspflicht in der gesetzlichen Krankenversicherung verschafft hat. Wie in den Stellungnahmen zurecht ausführt, sind die auf Basis dieser vollständigen Ermittlung angestellten Bewertungen Bestandteil des Beurteilungs- und Gestaltungsspielraums des G-BA, eine vergleichende Nutzenbewertung ist nicht Gegenstand des Therapiehinweises.

Den Einwänden, dass Palivizumab und Nirsevimab im Therapiehinweis fälschlicherweise gleichgesetzt würden und dass der Therapiehinweis in die grundrechtlich geschützte Berufsfreiheit nach Artikel 12 des Grundgesetzes eingreife, ist Folgendes zu entgegnen:

Wie auch in den Stellungnahmen ausgeführt, kann der G-BA nach § 92 Absatz 2 Satz 3 SGB V Hinweise zu einzelnen Indikationsgebieten geben, um der verordnenden Ärztin bzw. dem verordnenden Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel zu ermöglichen, aus denen 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.

Wie im Stimmabgabeverfahren vorgeschlagen, wird hierfür eine zusätzliche Passage aus der Fachinformation von Nirsevimab zur begrenzten Datenlage für Nirsevimab bei sehr frühgeborenen Kindern im Therapiehinweis ergänzt (*„Ebenfalls gemäß Fachinformation liegen begrenzte Daten bei extrem Frühgeborenen ([Gestationsalter] < 29 Wochen) im Alter von weniger als 8 Wochen vor. Es liegen keine klinischen Daten bei Säuglingen/Kleinkindern mit einem postmenstruellen Alter (Gestationsalter bei Geburt plus chronologisches Alter) von weniger als 32 Wochen vor.“*).

Mit vorliegendem Therapiehinweis erhält die verordnende Ärztin bzw. der verordnende Arzt Hinweise für welche Patientengruppen eine Verordnung von RSV-Antikörpern wirtschaftlich ist bzw. im Einzelfall sein kann. Dabei wird auf die Unterschiede zwischen den Antikörpern, die sich aus der Zulassung ergeben in hinreichender Weise hingewiesen und die Kosten im Vergleich dargestellt. Ausgehend von einer innerhalb des gemeinsamen Anwendungsgebietes therapeutisch vergleichbaren Wirkung ist eine weitergehende Differenzierung zwischen den zur Verfügung stehenden Arzneimitteln nicht erforderlich, zumal im Therapiehinweis explizit darauf hingewiesen wird, dass keine vergleichende Bewertung der RSV-Antikörper stattfindet.

Eine generelle Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung für Arzneimittelanwendungen zur Primärpräventionen, kann mit Ausnahme von Ansprüchen nach §§ 20i und j SGB V nicht angenommen werden. Diese systematische Leistungsbegrenzung des SGB V hat der G-BA bei seinen Regelungen zur wirtschaftlichen Verordnung von Arzneimitteln zur Krankenbehandlung zu beachten; eine Regelungsbefugnis zur Verschiebung dieser Grenze besteht nicht. Ausgangspunkt der Regelungen zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots bei der Anwendung von Arzneimitteln zur RSV-Prophylaxe ist also im Gegensatz zur „bloßen“ Krankheitsverhütung der Bezug zu einer konkret drohenden Krankheit, welche Behandlungsbedürftigkeit begründet (BSG, Urt. v. 28.2.1980 –8a RK 5/79, BSGE50, BSGE 50, 44; Becker/Kingreen/Welti, 8. Aufl. 2022, SGB V § 23 Rn. 7 mwN). Gegenstand der Regelungen im Therapiehinweis können demnach allein diejenigen Sachverhalte sein, die der sekundären Prävention dienen und knüpft daher an Risikofaktoren an.

Therapiehinweise sind als Instrument zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots unter Berücksichtigung der Grenzen der Leistungspflicht in der gesetzlichen Krankenversicherung anerkannt (vgl. grundlegend BSG, Urt. v. 31.05.2006 - B 6 KA 13/05 R). Demzufolge kann der

G-BA ausgehend von einer insoweit hinreichenden Ermächtigung zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots über Therapiehinweise nach § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V auch indikationsbezogen den generellen Einsatz von Arzneimitteltherapien zum Gegenstand der wirtschaftlichen Verordnung in ausgewählten Patientengruppen machen. Dies gilt umso mehr, als der G-BA mit dem Therapiehinweis vorrangig die Grenzen der Leistungspflicht in der gesetzlichen Krankenversicherung beschreibt.

Sollte sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur RSV-Prophylaxe im Zuge weiterer zur Verfügung stehender Präparate ändern, wird der G-BA dies zum Anlass nehmen um seinen Therapiehinweis zu überprüfen und ggf. anzupassen.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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 wurden 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

Organisation	Straße	Ort
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de/beschluesse/6063/ veröffentlicht.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	31.07.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	30.07.2023
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	31.07.2023
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)	31.07.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	27.07.2023

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
AstraZeneca GmbH	Hr. Uwe Lützelberger Hr. Professor Dr. Thomas Baranek
MSD SHARP & DOHME GmbH	Fr. Dr. Claudia Solleder Fr. Sarah Mihm
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Hr. Dr. Mathieu Bangert Hr. Oliver Damm
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Hr. Dr. Andrej Rasch Hr. Dr. Benedikt Fabian
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)	Hr. Professor Dr. Tobias Tenenbaum Hr. Professor Dr. Markus Knuf

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH, Hr. Uwe Lützelberger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AstraZeneca GmbH, Hr. Professor Dr. Thomas Baranek	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
MSD SHARP & DOHME GmbH, Fr. Dr. Claudia Solleder	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD SHARP & DOHME GmbH, Fr. Sarah Mihm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Hr. Dr. Mathieu Bangert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Hr. Oliver Damm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa), Hr. Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa), Hr. Dr. Benedikt Fabian	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Hr. Professor Dr. Tobias Tenenbaum	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Hr. Professor Dr. Markus Knuf	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

1. Einwand: Nicht ausreichende Berücksichtigung von Risikogruppen im Therapiehinweis

1.1 Alle Kinder könnten von einer präventiven Gabe von Nirsevimab profitieren

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI)

Die DGPI weist darauf hin, dass im Entwicklungsprogramm von Nirsevimab v.a. späte Frühgeborene (>35 SSW) sowie zum Termin geborene Kinder ohne Risikofaktoren untersucht wurden. Absolut betrachtet erkranken weitaus mehr Kinder ohne Risikofaktoren (ca. 70%) an einer RSV-Infektion der unteren Atemwege, viele auch mit Notwendigkeit einer stationären Behandlung. Eine präventive Gabe von Nirsevimab an alle Neugeborenen könnte daher neben einem individuellen Schutz vor Hospitalisierung wegen einer RSV-Erkrankung in den ersten 6 Lebensmonaten eine bedeutsame Entlastung des Gesundheitssystems bewirken. Daten zu seltenen Nebenwirkungen, Langzeit-Wirksamkeit, und Kosten-Nutzen-Analysen sind zurzeit nicht verfügbar.

Unabhängig von der RSV-Prävention bei Hochrisiko-Patienten ist die Prävention von schweren RSV-Erkrankungen aller Neugeborener aufgrund der hohen Krankheitslast in dieser Altersgruppe sinnvoll. Hierzu könnten sowohl die maternale Impfung mit aktiven RSV-Impfstoffen oder die Immunisierung gesunder Neugeborener mit mAB, ggf aber auch beide Ansätze kombiniert eingesetzt werden.

MSD Sharp & Dohme

MSD weist darauf hin, dass unter Bezugnahme auf die aktuellen Daten des DAK-Kinder- und Jugendreport 2023¹⁸ im Vergleich des 4. Quartals 2022 mit dem 4. Quartal 2018 der Anteil, der Neugeborenen und Säuglinge, die mit einer RSV-Infektion im Krankenhaus behandelt wurden, im 4. Quartal 2022 gegenüber dem 4. Quartal 2018 fast um das Fünffache gestiegen ist. Des Weiteren hat sich der Anteil der Neugeborenen und Säuglinge, die mit einer RSV-Infektion intensivmedizinisch behandelt wurden, im selben Zeitraum vervierfacht. Weitere Daten weisen darauf hin, dass $\frac{3}{4}$ der mit RSV hospitalisierten Kinder keine Risikofaktoren hatten¹⁹ sowie 1 von 56 gesunden und reifgeborenen Kindern im 1. Lebensjahr wegen RSV hospitalisiert wird²⁰. Im Zuge dieser aktuellen Daten, die eine Zunahme des Risikos für schwerwiegende Erkrankungsverläufe abbilden, bittet MSD den GBA um Prüfung des potenziellen Nutzens der Gabe von gegen das RSV gerichtete Antikörper im Sinne der zugelassenen Indikation.

Sanofi

Sanofi führt aus, dass sich nahezu jedes Kind in seinen ersten zwei Lebensjahren mit dem RSV infiziert²¹. Bei einem milden Verlauf können die Kinder an einer Infektion der oberen Atemwege oder einer Mittelohrentzündung erkranken. Das RSV kann allerdings auch eine schwere bis potenziell lebensgefährliche Infektion der unteren Atemwege (Lower Respiratory Tract Infection, LRTI) verursachen²¹. Zur RSV-bedingten LRTI, an der bis zu 20 % der erstmals mit RSV-infizierten Kinder erkranken, gehören Bronchiolitis, Pneumonie, Tracheobronchitis und ein keuchhustenähnliches Krankheitsbild²². Laut Abfrage beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), basierend auf den Daten von 2019 bis 2022, weisen bei Kindern unter

18 URL:<https://www.dak.de/dak/download/praesentation-2610320.pdf> [Zugriff: 26.07.2023]

19 Arriola et al. J Pediatr Infect Dis Soc 2020; 9:587-595

20 Wildenbeest et al. Lancet Respir Med 2023;11:341-353

21 Borchers et al. Clin Rev Allergy Immunol 2013; 45(3):331-79.

22 Meissner. Pediatr Infect Dis J 2003; 22(2):S40-5

einem Jahr 58 % der Hospitalisierungen aufgrund einer schweren akuten Atemwegsinfektion eine RSV-Hauptdiagnose auf. Bei Hospitalisierungen mit einer Bronchiolitis-Diagnose sind sogar 91 % RSV-bedingt.

Insbesondere die beiden vorangegangenen RSV-Saisons verdeutlichten auf tragische Weise den hohen therapeutischen Bedarf an einer Prävention von schweren Verläufen einer RSV-Infektion. Nachdem die RSV-Saisonalität in Deutschland durch die COVID-19-Pandemie und die nicht-pharmakologischen Hygienemaßnahmen verändert wurde, traten sowohl im Winter 2021/22 als auch 2022/23 schwere RSV-Infektionswellen auf. Besonders in der Saison 2022/23 wurde die Lage in den Kinderkliniken bzw. pädiatrischen Stationen sowie im niedergelassenen System landläufig als „dramatisch“ bezeichnet und erfuhr eine hohe mediale Aufmerksamkeit²³. Nach Schätzung des RKI mussten in dieser Saison ca. 44.000 Kinder stationär behandelt werden²³. Der Anteil von Neugeborenen und Säuglingen mit einer RSV-Infektion auf den Intensivstationen stieg um 350 %²⁴. Die Saison 2022/23 stellt durch pandemiebedingte Nachholeffekte vermutlich einen Extremfall dar, dennoch wird der hohe therapeutische Bedarf für eine wirksame Prophylaxe von schweren Verläufen einer RSV-Infektion für alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für eine solche Infektion deutlich.

Auch die Zulassungsdokumente beschreiben den hohen medizinischen Bedarf bei der RSV-Prophylaxe zur Verhinderung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion. So vermerkt beispielsweise die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen des Bewertungsberichts für Nirsevimab²⁵:

- *“RSV is the most important cause of LRTI in infants worldwide. Available prophylaxis options in the EU and worldwide are currently limited and targeted to some high-risk paediatric age subgroups. Therefore, an unmet need can be agreed in a broader population including healthy pre-term infants where the data has been generated so far.” (Seite 7)²⁵*
- *“Prevention of RSV illnesses in all infants is a major public health priority”^{25,26}*
- *“As palivizumab is indicated only for use in the relatively small population of higher-risk infants, its effect on limiting the total disease burden of RSV infection is limited.” (Seite 14)²⁵*

Auf Basis dieses ungedeckten therapeutischen Bedarfs sowie der Bedeutung von RSV-Infektionen wurde Nirsevimab von der EMA auch ein PRIME-Status zuerkannt²⁵.

Der vom G-BA vorgelegte Beschlussentwurf hinsichtlich der Neufassung des Therapiehinweises für „Respiratorisches-Synzytial-Virus-Antikörper (z. B. Palivizumab – Synagis®, Nirsevimab – Beyfortus®)“ würde die Anwendung von Nirsevimab bei vielen Kindern mit einem erhöhten Risiko für schwere RSV-Erkrankungen als „nicht wirtschaftlich“ klassifizieren. Durch das damit verbundene zu erwartende eingeschränkere ärztliche Ordnungsverhalten wäre auf Basis des geplanten Therapiehinweises, trotz vorhandener Zulassung von Nirsevimab, für viele Kinder weiterhin keine Anwendung einer wirksamen Prophylaxe vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion zu erwarten.

Bewertung

Die Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln, die keine Impfstoffe sind, im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung setzt voraus, dass die Arzneimittelanwendung als medizi-

23 URL: <https://dserver.bundestag.de/btd/20/074/2007439.pdf> [Zugriff: 11.07.2023]

24 URL: <https://www.dak.de/dak/bundesthemen/rsv-infektionen-fuenfmal-so-viele-klinikbehandlungen-bei-neugeborenen-und-saeuglingen-im-winter-2022-2610314.html#/> [Zugriff: 11.07.2023]

25 URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beyfortus-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriff: 11.07.2023]

26 Giersing et al. Vaccine 2019; 37(50):7355-62.

nische Vorsorgeleistung notwendig ist (§ 23 SGB V) oder der Krankenbehandlung dient (§ 27 SGB V).

Daher ist anhand des Anwendungsgebietes zu beurteilen, ob und inwieweit die Anwendung des Arzneimittels der Sekundärprophylaxe zuzuordnen ist. Dies kann anhand einer entsprechenden Risikobeurteilung der Vulnerabilität der betroffenen Patientenpopulation erfolgen und orientiert sich daran, ob die RSV-Infektion regelmäßig mit einem potentiell schwerwiegenden Verlauf einhergeht.

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.

Es ist richtig, dass Nirsevimab unter Berücksichtigung der gesetzlichen Voraussetzungen für eine Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln entsprechend den Regelungen des SGB V trotz weitergehender Zulassung nur im Rahmen der Sekundärprophylaxe bei Kindern zur Anwendung kommen kann, bei denen die RSV-Infektion regelmäßig mit einem potentiell schwerwiegenden Verlauf einhergeht. Ob und inwieweit ein darüberhinausgehender Einsatz von RSV-Antikörpern speziell Nirsevimab kosteneffektiv oder geeignet wäre „das Gesundheitssystem zu entlasten“ ist insoweit nicht durch den G-BA zu beurteilen.

zu zwischen der 29. SSW und der vollendeten 35. SSW frühgeborenen Kindern ohne besondere Risikofaktoren:

Neben den im Therapiehinweis genannten Risikogruppen mit bestimmten Grundkrankheiten oder durch Frühgeburt bis zur vollendeten 29. Schwangerschaftswoche (SSW), kann die Gabe eines RSV-Antikörpers auch bei Kindern im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene ab der vollendeten 29. SSW (29 (+0)) bis zur vollendeten 35. SSW (34 (+6)) geboren wurden, wirtschaftlich sein, da allein die Frühgeburtlichkeit einen Faktor für ein erhöhtes Risiko einer schweren RSV-Erkrankung darstellt. Daher werden die zusätzlich zu fordernden Risikofaktoren aus dem Therapiehinweis gestrichen.

Dem Einwand bei zwischen der 29. SSW und der vollendeten 35. SSW frühgeborenen Kindern für eine wirtschaftliche Verordnung von RSV-Antikörpern keine weiteren Risikofaktoren als Notwendig zu erachten, wird gefolgt.

Zur Berücksichtigung weiter Risikogruppen siehe Bewertung zu 1.2.

1.2 Weitere zu berücksichtigende Risikogruppen

Sanofi

Bestimmte Kinder haben ein erhöhtes Risiko an einer RSV-bedingten LRTI zu erkranken und somit für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion: Dazu zählen neben frühgeborenen Kindern diejenigen Kinder mit einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler (Congenital Heart Defect, CHD), Trisomie 21 oder einer Immunschwäche²⁷. Als Frühgeburtlichkeit gilt eine Geburt vor der vollendeten 37. SSW²⁷. Bezüglich des Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion werden Frühgeborene mit einem Gestationsalter (GA) bis zur vollendeten 35. SSW als besonders gefährdete Gruppe angesehen²⁸. Die zugrundeliegenden (patho)physiologischen Ursachen dieses Risikos sind multifaktoriell und bestehen vor allem in den mit der Frühgeburtlichkeit verbundenen Abweichungen von der altersgerechten körperlichen Entwicklung. Hierzu gehören eine Unterentwicklung der Lungen und Atemwege, was eine physiologisch flache

27 URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren_RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab_2018-11.pdf [Zugriff: 23.02.2023]

28 URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-indicated-prophylaxis-treatment-respiratory_en.pdf [Zugriff: 23.02.2023]

Atmung bedingt, ein unreifes Immunsystem sowie ein verminderter Nestschutz aufgrund einer schlechteren Versorgung mit schützenden maternalen Antikörpern^{29, 30}.

Das erhöhte Risiko frühgeborener Kinder im ersten Lebensjahr spiegelt sich in einer im Vergleich zu Reifgeborenen gesteigerten Letalität bei RSV-Infektionen und einer deutlich erhöhten Inzidenz schwerer RSV-bedingter Erkrankungen wider²⁹: Es treten häufiger Hospitalisierungen (ca. 1,5- bis 2-fach erhöhte Raten für Frühgeborene) und Komplikationen auf, die Dauer der Behandlung ist länger und das Risiko für eine notwendige intensivmedizinische Versorgung (ca. doppelt so häufige Notwendigkeit einer Beatmung) ist erhöht³¹.

Sanofi sieht insbesondere eine fehlerhafte Nichtberücksichtigung der Patientengruppe der zwischen der 29. SSW und der vollendeten 35. SSW frühgeborenen Kinder ohne besondere Risikofaktoren und weitere Indikationen zur Sekundärprophylaxe. Dazu verweist Sanofi darauf, dass Nirsevimab arzneimittelrechtlich zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison zugelassen ist. Dies schließt auch alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 29 und 35 Wochen ein, die keine zusätzlichen Risikofaktoren aufweisen. Diese Patientengruppe umfasst der Therapiehinweis nicht, sondern sieht für diese Frühgeborenen nur nach individueller Abwägung weiterer Risikofaktoren, die für schwere Verläufe der RSV-Infektion disponieren, „noch vertretbar“ einen wirtschaftlichen Anwendungsbereich. Der G-BA verkürzt also mit wirtschaftlichen Erwägungen den Leistungsanspruch der GKV-Versicherten in dieser hoch vulnerablen Patientengruppe und dies auf Grundlage eines unvollständigen pharmakologisch-therapeutischen Sachverhaltes. Im Einzelnen:

- a) Das erhöhte Grundrisiko für frühgeborene Kinder ohne andere Grunderkrankungen oder weitere Risikofaktoren wird systematisch unterschätzt

Das vom G-BA gewählte Vorgehen zur Identifikation von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion auf Basis der Empfehlungen zu Palivizumab nicht zu einer objektiven Bestimmung und Bewertung dieser Risikofaktoren. Insbesondere das erhöhte Grundrisiko für frühgeborene Kinder (GA zwischen 29 und 35 Wochen) auch ohne andere Grunderkrankungen oder weitere Risikofaktoren wird systematisch unterschätzt, was sich beispielsweise mit verschiedenen Aussagen und Auswertungen belegen lässt:

- „Auch wenn Frühgeborene der 29+0 bis 35+6 SSW, wie im übrigen auch Neugeborene in den ersten Lebensmonaten, ein erhöhtes Risiko für schwer verlaufende RSV-Infektionen aufweisen [...]“²⁷
- Eine systematische Meta-Analyse, in der 31 Studien aus 16 Ländern und insgesamt über 18.000 Kindern Berücksichtigung finden, kommt zu dem Schluss, dass ca. 31 % der wegen RSV und/oder Bronchiolitis intensivmedizinisch aufgenommenen Kinder frühgeboren sind (GA < 37 Wochen)³². Im Vergleich zum Bevölkerungsanteil dieser Kinder (4,4–14,4 % je nach Land) stellt dies eine deutlich erhöhte Rate dar. Weiterhin ist das Risiko für die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung bei Frühgeborenen im Vergleich zu termingeborenen Kindern statistisch signifikant erhöht. Erfreulicherweise wird kein Einfluss des GA auf die Mortalität festgestellt, dies spricht auf Grund von allgemein wenigen tödlichen Verläufen für die Qualität der intensivmedizinischen Behandlung von schweren RSV-Erkrankungen.

29 URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html [Zugriff: 02.03.2023]

30 Weisman. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2):S33-9

31 Figueras-Aloy et al. *Infect Dis Ther* 2016; 5(4):417-52.

32 van Hasselt et al. *BMC Pediatr* 2023; 23(1):326.

- In einer weiteren Analyse ³³ wurden speziell für Deutschland auf Basis von ICD-10-Codes die Daten zwischen 2009 und 2018 analysiert, die im Rahmen des Hospital Surveillance for Severe Acute Respiratory Infections (SARI) gesammelt werden. Anhand dieser Daten wurden verschiedene Faktoren hinsichtlich des Risikos für eine Hospitalisierung auf Grund einer RSV-Infektion bzw. intensivmedizinischer Maßnahmen untersucht. In die Analyse gingen über 8.700 Patienten mit nachgewiesener RSV-Infektion ein, wobei über 97 % der Fälle bei Kindern unter 5 Jahren auftraten. Im Rahmen einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse konnten dabei neben Herz- und Lungenerkrankungen auch Frühgeburtlichkeit (GA zwischen der 28. und 37. Woche) als Risikofaktor für schwere RSV-Infektionen bzw. die Notwendigkeit intensivmedizinischer Maßnahmen identifiziert werden. Für den Faktor Frühgeburtlichkeit lag dabei ein Odds Ratio von 6,71 [95%-KI: 2,19 – 20,61] für eine intensivmedizinische Aufnahme sowie 3,91 [95%-KI: 1,20 – 12,81] für die Notwendigkeit einer Beatmung vor.
- Drei amerikanische Studien unterstreichen die Bedeutung der Frühgeburtlichkeit als eigenständiger Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Eine Studie untersuchte die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate bei Frühgeborenen unter 2 Jahren, die weder Palivizumab erhielten noch andere bekannte Risikofaktoren aufwiesen, gegenüber reifgeborenen Kindern. Dabei zeigte sich mit einem Hazard Ratio (HR) von 2,45 [95%-KI: 1,96 – 3,07] bzw. 1,92 [95%-KI: 1,92 – 2,22] sowohl für die Kinder mit einem GA von 33 bis 34 Wochen + 6 Tage als auch für die Kinder mit einem GA von 35 Wochen bis 36 Wochen + 6 Tage ein erhöhtes Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung. Zudem waren die Hospitalisierungen bei den Frühgeborenen durch einen längeren Aufenthalt und einen erhöhten Bedarf an unterstützenden Maßnahmen zur Atmung gekennzeichnet³⁴. In einer anderen Studie hatten Frühgeborene unter einem Jahr mit einem GA von 32 bis 34 Wochen gegenüber Reifgeborenen ein zweifach höheres Risiko für RSV-bedingte Hospitalisierungen, obwohl sie keine weiteren Grunderkrankungen aufwiesen und obwohl nahezu 20 % der Kinder in der betrachteten Frühgeborenen-Kohorte Palivizumab erhielten³⁵. In einer weiteren Studie konnte bei Frühgeborenen unter 6 Monaten ein Risikoverhältnis von 2,6 bis 5,6 abhängig von der Alterskategorie und dem GA der Kinder gegenüber Reifgeborenen identifiziert werden³⁶.

Diese beispielhaften Ausführungen machen deutlich, dass auch frühgeborene Kinder ohne weitere Risikofaktoren ein deutlich erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion aufweisen. Dieser Risikofaktor sollte im Therapiehinweis entsprechend berücksichtigt werden. Die Verordnung von Nirsevimab bei diesen Kindern ist als wirtschaftlich einzustufen.

- b) Für Nirsevimab liegt hochwertige Evidenz für frühgeborene Kinder ohne andere Grunderkrankungen oder weitere Risikofaktoren aus einer RCT vor, die in der Neufassung des Therapiehinweises zu berücksichtigen ist

Der G-BA bezieht alle Überlegungen im Therapiehinweis auf systematische Reviews und Leitlinien ([Tragende Gründe zum Beschluss des Stellungnahmeentwurfs], Seite 7), in denen die Evidenz und Ergebnisse zu Nirsevimab auf Grund der erst kürzlich erfolgten Zulassung noch nicht berücksichtigt sind. Das umfangreiche Studienprogramm von Nirsevimab wurde bereits oben skizziert. Wie diesen Ausführungen zu entnehmen ist, wurde Nirsevimab in dezidierten

33 Cai et al. Influenza Other Respir Viruses 2020; 14(6):658-70.

34 Helfrich et al. Early Hum Dev 2015; 91(9):541-6

35 Winterstein et al. JAMA Pediatr 2013; 167(12):1118-24.

36 Goldstein et al. Am J Perinatol 2018; 35(14):1433-42

Studien bei verschiedenen Kollektiven mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion untersucht.

Oben wurde bereits dargelegt, warum frühgeborene Kinder ohne weitere Risikofaktoren ein erhöhtes Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung aufweisen. Genau in dieser gefährdeten Population wurde die Studie D5290C00003 (NCT02878330, im folgenden Phase-2B) durchgeführt, in der Nirsevimab gegen Placebo verglichen wurde³⁷.

Im Rahmen der Phase-2B-Studie wurde zwischen November 2016 und Dezember 2018 in 194 Studienzentren verteilt auf 23 Länder die Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab im Vergleich zu Placebo bei der Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison untersucht. Die Studie schloss gesunde Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion aufgrund von Frühgeburtlichkeit und somit einem GA zwischen 29 Wochen und 34 Wochen plus 6 Tage ein, die nach regionalen Richtlinien nicht für Palivizumab geeignet waren. Die Kinder wurden im Verhältnis 2:1 in den Nirsevimab- oder Placebo-Arm randomisiert. Als Stratifizierungsfaktoren diente die Hemisphäre (nördliche und südliche) und das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Randomisierung (≤ 3 Monate, > 3 bis ≤ 6 Monate, > 6 Monate). Eingeschlossene Kinder wurden an Tag 1 mit Nirsevimab (50 mg) oder einer Placebo-Injektion behandelt und anschließend bis zu 360 Tage im Studienzentrum und telefonisch nachbeobachtet. Die Kinder wurden im Falle einer RSV-Infektion bestmöglich symptomatisch behandelt. Das primäre Zielkriterium der Studie war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nirsevimab im Vergleich zu Placebo. Neben den Endpunkten zur Sicherheit wurden während des Studienverlaufs ebenfalls die Wirksamkeitsendpunkte der RSV-bedingten LRTI, RSV-bedingten Hospitalisierung, Healthcare Resource Utilization sowie verschiedene pharmako-kinetische Parameter erhoben.

Seitens Sanofi wird aktuell das Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Nirsevimab vorbereitet, in dem die Phase-2B-Studie auf Basis der Vorgaben des G-BA ausgewertet wurde. Die wesentlichen Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit sind dabei in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

37 Griffin et al. N Engl J Med 2020; 383(5):415-25.

Tabelle 1: Übersicht der wichtigsten Endpunkte für die Gesamtpopulation der Phase-2B-Studie

Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
RSV-bedingte LRTI¹				
Nirsevimab	969	25 (2,6)	0,27 [0,17; 0,44]	< 0,0001
Placebo	484	46 (9,5)	0,25 [0,15; 0,42] -6,9 [-9,7; -4,1]	< 0,0001 < 0,0001
RSV-bedingte Hospitalisierung				
Nirsevimab	969	8 (0,8)	0,20 [0,09; 0,45]	0,0001
Placebo	484	20 (4,1)	0,19 [0,08; 0,44] -3,3 [-5,5; -1,4]	< 0,0001 0,0005
<p>Die Auswertung für die Wirksamkeitsendpunkte „RSV-bedingte LRTI“ und „RSV-bedingte Hospitalisierung“ basierte auf der Intention-To-Treat-(ITT-)Population der Studie und erfolgte mithilfe des im Studienprotokoll präspezifizierten Poisson-Regressionsmodells mit robuster Varianz allerdings ohne Berücksichtigung des Alters bei Randomisierung und der Hemisphäre als Kovariaten zur Berechnung des RR und der RD. Für das OR wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet. Da nur bei 2,5 % (Nirsevimab) bzw. 2,3 % (Placebo) der Kinder keine Werte vorlagen, wurde auf eine Imputation der fehlenden Daten verzichtet. Es wurden alle RSV-bedingten LRTI bzw. RSV-bedingten Hospitalisierungen innerhalb der RSV-Saison und somit im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 151 der Studie berücksichtigt.</p> <p>¹ Dieser Endpunkt umfasst alle ärztlich behandelten RSV-bedingten LRTI (ambulant oder stationär).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Rate Ratio; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus</p>				

Im Rahmen des Dossiers werden zudem weitere Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen vorgenommen. Dabei zeigen sich konsistente und robuste Effekte über alle Endpunkte ohne Anzeichen von Effektmodifikationen. Da laut Fachinformation von Nirsevimab Kinder ab 5 kg Körpergewicht mit einer Dosis von 100 mg behandelt werden sollen, im Rahmen der Phase-2B-Studie aber alle Kinder unabhängig vom Körpergewicht 50 mg Nirsevimab erhalten haben, wurde im derzeit vorbereiteten Dossier zusätzlich eine separate Teilpopulation der Kinder unter 5 Kilogramm ausgewertet (ITT: Nirsevimab, N = 570; Placebo, N = 290). Auch hier sind die Ergebnisse mit den in Tabelle 1 gezeigten Ergebnissen konsistent.

Nirsevimab stellt bei frühgeborenen Kindern ohne weitere Risikofaktoren eine wirksame Therapieoption zum Schutz vor schweren RSV-Infektionen dar. In der Gesamtpopulation der Studie kann das Risiko für eine RSV-bedingte LRTI im Vergleich zu Placebo um 73 % reduziert werden, das Risiko für RSV-bedingte Hospitalisierungen sinkt um 80 %. Dabei zeigt Nirsevimab ein mit dem Studienkomparator Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil. Dies trifft sowohl auf den Zeitraum unmittelbar nach einer (Schein-)Injektion als auch auf die gesamte Beobachtungsdauer von 360 Tagen zu. Die Art der dokumentierten unerwünschten Ereignisse nach Medical Dictionary for Regulatory Activities entspricht dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studien eingeschlossenen Kinder ohne Auffälligkeiten.

Mit Nirsevimab liegt eine zugelassene Therapieoption für die gefährdete Population von frühgeborenen Kindern ohne weitere Grunderkrankungen oder zusätzliche Risikofaktoren vor, deren Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen einer RCT gezeigt werden konnte. Insofern ist der Einsatz von Nirsevimab auch für frühgeborene Kinder ohne andere Grunderkrankungen oder weitere Risikofaktoren als wirtschaftlich anzusehen.

Darüber hinaus merkt Sanofi an, dass noch weitere Risikofaktoren beispielsweise Trisomie 21, Immunschwäche, neuromuskulären Erkrankungen oder schwerwiegende Lungenerkrankungen wie zystische Fibrose vorliegen, die ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion darstellen und bei denen die Anwendung einer Sekundärprophylaxe entsprechend angezeigt ist. Auch diese finden im Therapiehinweis keine Berücksichtigung, die Daten- und Evidenzlage ist jedoch, auf Grund der Seltenheit, deutlich schlechter als für den Risikofaktor Frühgeburtlichkeit.

Bewertung

Zu den genannten Risikogruppen im Einzelnen:

Kinder mit einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), Kinder einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler (*Congenital Heart Defect*, CHD) werden im Therapiehinweis als Risikogruppen, für die die Gabe eines RSV-Antikörpers wirtschaftlich ist, genannt.

Kinder mit Trisomie 21:

Da Kinder mit Trisomie 21, auch unabhängig von einem oft vorhandenen hämodynamisch signifikanten Herzfehler, ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionsverläufe bei einer RSV-Erkrankung haben³⁸, wird entsprechend die Population Kinder „mit Trisomie 21“ 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 im Therapiehinweis ergänzt. Dem Einwand zur Berücksichtigung von Kindern mit Trisomie 21 wird gefolgt.

Kinder mit einer Immunschwäche (entsprechend Position C):

Wie in den in den Tragenden Gründen zum Beschluss im Abschnitt „Bewertungsentscheidung“ ausgeführt, ist eine ärztliche Verordnung von RSV-Antikörpern für Kinder mit schwerer Immunsuppression oder angeborenen Immundefekten über die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise hinaus ausnahmsweise mit Begründung in der Patientenakte möglich, wenn im Einzelfall ein vergleichbares Risiko für einen schweren Infektionsverlauf besteht. Beispielhaft werden hierbei „Kinder mit schwerer Immunsuppression (z. B. Stammzell- oder Organtransplantation oder Chemotherapie), mit angeborenen Immundefekten (z. B. schwerer kombinierter Immundefekt), [Kinder] mit syndromalen Grunderkrankungen mit erhöhter Infektanfälligkeit [...]“ genannt. Die Evidenz zur Höhe des Risikos für einen schweren RSV-Krankheitsverlauf und insbesondere der Wirksamkeit einer RSV-Prophylaxe ist in diesen Fällen schwächer als bei den im Therapiehinweis genannten Gruppen^{39,40,38}, daher sollten die Antikörper bei diesen Kindern nur nach individueller Abwägung unter Beachtung der Schwere der Immunsuppression und in Einzelfällen angewendet werden.

38 URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/048-012> [Zugriff 17.10.2023]

39 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

40 Manzoni, P., 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): p. 383-411

Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen:

Neuromuskuläre Erkrankungen sind eine inhomogene Gruppe verschiedener, für sich selbst betrachtet seltener Erkrankungen, die sich in ihrer Schwere, zugrundeliegenden Ursachen und auch in dem Risiko des Kindes für einen schweren Erkrankungsverlauf nach RSV-Infektion unterscheiden. Ob das Risiko der neuromuskulär erkrankten Kinder mit den im Therapiehinweis genannten Risikogruppen vergleichbar ist und dementsprechend eine Verordnung von RSV-Antikörpern mit Begründung in der Patientenakte erfolgen kann, ist im Einzelfall ärztlich abzuwägen. Um dies zu verdeutlichen, wird in den Tragenden Gründen zum Beschluss im Abschnitt „Bewertungsentscheidung“ im Absatz zur Verordnung im Einzelfall die Gruppe der Kinder mit „neuromuskulären Erkrankungen mit Beeinträchtigung des Abhustens oder eingeschränkter Lungenfunktion“ beispielhaft genannt.

Kinder mit schwerwiegenden Lungenerkrankungen wie zystische Fibrose:

Auch im Fall der schwerwiegenden Lungenerkrankungen ist im Einzelfall, neben dem für das Kind zu erwarteten Nutzen einer prophylaktischen Behandlung mit RSV-Antikörpern, abzuwägen, ob das Risiko des Kindes einen schweren Erkrankungsverlauf nach RSV-Infektion zu erleiden mit den im Therapiehinweis genannten Risikogruppen vergleichbar ist. Auch aufgrund der unklaren Datenlage zur Prophylaxe mit RSV-Antikörpern bei Kindern mit Erkrankungen wie zystischer Fibrose³⁸, wird diese Risikogruppe nicht im Therapiehinweis genannt.

Jedoch können auch Kinder mit zystischer Fibrose (CF), primärer ciliärer Dyskinesie (PCD), angeborenen Atemwegsfehlbildungen, Zwerchfellhernie oder interstitiellen Lungenerkrankungen ein erhöhtes Risiko für einen schweren RSV-Krankheitsverlauf haben. Der Einsatz einer für diese Kinder zugelassenen RSV-Prophylaxe kann daher nach individueller Abwägung in Betracht gezogen verordnet werden. Die Begründung ist in der Patientenakte zu dokumentieren.

2. Einwand: Die Regelung im Therapiehinweis führt zu Mehrfachregulierung oder ist unrechtmäßig

2.1 Der Therapiehinweis führt zu einer Verordnungseinschränkung

Sanofi

Sanofi führt aus, dass dem Therapiehinweis § 92 Abs. 2 Satz 10 SGB V entgegen stehen. Nach dieser Vorschrift dürfen Verordnungseinschränkungen oder Verordnungsaußschlüsse für Arzneimittel nur außerhalb von Therapiehinweisen festgelegt werden. Der G-BA nimmt in § 17 Abs. 1 Satz 1, zweiter Halbsatz AM-RL dennoch für sich in Anspruch, dass er mit seinen Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln einschränken könne. Ferner legt er fest, dass die Therapiehinweise durch den Vertragsarzt zu beachten sind (§ 17 Abs. 1 Satz 3 AM-RL). Der G-BA sieht also offensichtlich im Rahmen seiner verbindlichen untergesetzlichen Normsetzung den „Therapiehinweis“ keineswegs nur als bloße Empfehlung. Den zweiten Abschnitt seines Therapiehinweises überschreibt der G-BA zwar mit „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“, setzt dann im ersten Satz nach der Überschrift aber apodiktisch fest, dass der Einsatz von gegen das F-Protein des RSV gerichtete Antikörper nur wirtschaftlich bei den im Folgenden im Einzelnen geregelten Voraussetzungen ist. Im Satz 2 des Textes heißt es dann, dass die Gabe unter wirtschaftlichen Aspekten „noch vertretbar“ sei bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen. Zwei Sätze weiter formuliert der G-BA, dass die ärztliche Verordnung dieser Antikörper über die Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise hinaus „ausnahmsweise“ mit Begründung in der Patientenakte möglich sei, wenn im Einzelfall ein vergleichbares Risiko für einen schweren Infektionsverlauf bestehe. Insgesamt erscheint der Text nach seiner Wortwahl

also nicht als bloßer „Hinweis“ und es kann auch nicht von bloßen „Empfehlungen“ für die Verordnungsweise gesprochen werden, sondern es wird apodiktisch festgelegt, in welchen Bereichen die Verordnung der Antikörper wirtschaftlich und damit zulasten der GKV verordnungsfähig ist. Dies bedeutet eine Verordnungseinschränkung, die nach § 92 Abs. 2 Satz 10 SGB V nicht im Rahmen von Therapiehinweisen erfolgen kann.

Diese Bestimmung ist durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz vom 22.12.2010 in § 92 SGB V eingefügt worden. Durch die Neufassung des § 92 SGB V sollten die Vorschriften zur Erstellung von Therapiehinweisen an die Änderungen durch die Einfügung der Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung nach §§ 35a, 35b SGB V angepasst werden (BT-Drs. 17/2413, Seite 27). In der Begründung des Gesetzentwurfes wird betont, dass die Therapiehinweise keine Verordnungseinschränkung verfügen dürfen (BT-Drs. 17/2413, Seite 28). Nur dies passt auch zur Einführung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, die ebenfalls keine Ordnungsregulierung zur Folge hat, sondern nur eine Preisregulierung. Deshalb ist es unzulässig, wenn der G-BA den Therapiehinweis in Form einer Verordnungseinschränkung ausgestaltet. Dies verstößt vielmehr gegen § 92 Abs. 2 SGB V.

Die fehlende Berücksichtigung relevanter Teilpopulationen im Therapiehinweis führt zu einer unzulässigen Verordnungseinschränkung

Nach § 92 Abs. 1 Satz 1, vierter Teilsatz SGB V kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken, wenn eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem Nutzen verfügbar ist. Für die Frühgeborenen ohne besondere Risikofaktoren im Alter zwischen 6 und 12 Monaten sowie Kindern mit anderen Grunderkrankungen, bei denen eine Sekundärprophylaxe vor einer schweren RSV-Infektion angezeigt ist (z. B. Immunschwäche oder zystischer Fibrose), gibt es keine andere arzneimittelrechtlich zugelassene Behandlungsoption. Vielmehr stellt Nirsevimab insoweit ein Solitär dar. § 92 SGB V enthält keine Ermächtigungsgrundlage, in solchen Therapiesituationen gestützt auf das Wirtschaftlichkeitsgebot Leistungsbeschränkungen anzuordnen.

Ausweislich der Niederschrift der Beratung zum Nutzenbewertungsverfahren hat Nirsevimab ein größeres erstattungsfähiges Anwendungsgebiet als in dem Therapiehinweis abgebildet wird⁴¹. Die Anwendung bei Frühgeborenen bis zur vollendeten 35. SSW wird als „unter wirtschaftlichen Aspekten noch vertretbar“ bewertet, aber nur nach individueller Abwägung weiterer Risikofaktoren, die für schwere Verläufe der RSV-Infektion disponieren, wobei der G-BA mindestens zwei Risikofaktoren fordert. Umgekehrt bedeutet dies, dass die Behandlung der Frühgeborenen aus dieser Schwangerschaftsperiode ohne besondere Risikofaktoren unwirtschaftlich sein soll.

Dass dies die logische Folge der Vorgehensweise des G-BA ist, zeigen folgende Gesichtspunkte:

- Da der G-BA diese Patientengruppe gar nicht erwähnt, werden dies die Verordner so verstehen, dass eine Verordnung hier unwirtschaftlich ist.
- Dass für diese (erstattungsfähige) Population eine andere mindestens gleichgeeignete Therapiealternative vorzugswürdiger ist, ist nicht ersichtlich. Der Therapiehinweis verkürzt damit den gesetzlichen Leistungsanspruch der Versicherten. Damit widerspricht der Therapiehinweis eindeutig der gesetzlichen Vorgabe in § 92 Abs. 2 Satz 10 SGB V (siehe oben).
- Soweit der G-BA möglicherweise darauf hinauswill, dass der therapeutische Nutzen angesichts des Apothekenabgabepreises nicht ausreichend sei, fehlt dafür eine Bewertungsgrundlage, denn die Preise für Nirsevimab sind noch nicht bekannt.

Man wird also den Therapiehinweis nur so verstehen können, dass die übergangene Teilindikation ausgeschlossen wird, ohne dass dafür eine ausreichende Ermächtigungs-

41 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-042

grundlage existiert. Mindestvoraussetzung für den Therapiehinweis ist daher, dass der Einsatz von Nirsevimab sowohl in der Patientengruppe der zwischen der 29. SSW und der vollendeten 35. SSW Frühgeborene ohne besondere Risikofaktoren als auch für alle anderen (reifgeborenen) Kinder, bei denen es sich aufgrund von vorliegenden Grunderkrankungen bei Nirsevimab um eine Sekundärprophylaxe handelt, ausdrücklich als wirtschaftlich gekennzeichnet wird.

Bewertung

Eine generelle Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung für Arzneimittelanwendungen zur Primärprävention, kann mit Ausnahme von Ansprüchen nach §§ 20i und j SGB V nicht angenommen werden. Diese systematische Leistungsbegrenzung des SGB V hat der G-BA bei seinen Regelungen zur wirtschaftlichen Verordnung von Arzneimitteln zur Krankenbehandlung zu beachten; eine Regelungsbefugnis zur Verschiebung dieser Grenze besteht nicht. Ausgangspunkt der Regelungen zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots bei der Anwendung von Arzneimitteln zur RSV-Prophylaxe ist also im Gegensatz zur „bloßen“ Krankheitsverhütung der Bezug zu einer konkret drohenden Krankheit, welche Behandlungsbedürftigkeit begründet (BSG, Urt. v. 28.2.1980 –8a RK 5/79, BSGE50, BSGE 50, 44; Becker/Kingreen/Welti, 8. Aufl. 2022, SGB V § 23 Rn. 7 mwN). Gegenstand der Regelungen im Therapiehinweis können demnach allein diejenigen Sachverhalte sein, die der sekundären Prävention dienen und knüpft daher an Risikofaktoren an.

Die Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln, die keine Impfstoffe sind, im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung setzt voraus, dass die Arzneimittelanwendung als medizinische Vorsorgeleistung notwendig ist (§ 23 SGB V) oder der Krankenbehandlung dient (§ 27 SGB V).

Daher ist anhand des Anwendungsgebietes zu beurteilen, ob und inwieweit die Anwendung des Arzneimittels der Sekundärprophylaxe zuzuordnen ist. Dies kann anhand einer entsprechenden Risikobeurteilung der Vulnerabilität der betroffenen Patientenpopulation erfolgen und orientiert sich daran, ob die RSV-Infektion regelmäßig mit einem potentiell schwerwiegenden Verlauf einhergeht.

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.

Der Therapiehinweis gibt dem verordnenden Arzt der verordnenden Ärztin Hinweise für welche Patientengruppen der Einsatz von RSV-Antikörpern unter Berücksichtigung der gesetzlichen Voraussetzung einerseits und der wissenschaftlichen Datenlage andererseits generell wirtschaftlich ist bzw. unter Berücksichtigung des jeweiligen Einzelfalls sein kann.

Im Vergleich zu Verordnungseinschränkungen und -ausschlüssen stellen Therapiehinweise regelmäßig das mildere Mittel dar und sind als Instrument zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots unter Berücksichtigung der Grenzen der Leistungspflicht in der gesetzlichen Krankenversicherung anerkannt (vgl. grundlegend BSG, Urt. v. 31.05.2006 – B 6 KA 13/05 R).

2.2 Doppelregulierung mit Blick auf das Verfahren nach § 35a SGB V

Sanofi

Sanofi sieht aufgrund des Therapiehinweis für Nirsevimab den Spezialitätsgrundsatz verletzt. § 35a SGB V sieht ein besonderes Verfahren für die Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen vor. Die Nutzenbewertung beginnt unmittelbar nach dem erstmaligen Inverkehrbringen. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass der Gesetzgeber sogar vor dem erstmaligen Inverkehrbringen durch § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V ein weiteres Arzneimittelbewertungsverfahren etablieren wollte. Vielmehr hat der Gesetzgeber sehr

deutlich gemacht, auf Grundlage welcher Standards und in welcher Verfahrensform die erstmalige Arzneimittelbewertung stattzufinden hat. Deshalb umgeht der G-BA mit dem Therapiehinweis die besonderen Verfahrensregeln (z. B. § 5 Abs. 5 AM-NutzenV), die für das Nutzenbewertungsverfahren gelten.

Dies gilt in besonderer Weise, soweit sich der G-BA auf eine Kosten-Nutzen-Bewertung stützen mag, weil er der Meinung zu sein erscheint, dass der therapeutische Nutzen in bestimmten Teilanwendungsgebieten nicht in einem angemessenen Verhältnis zu dem Apothekenabgabepreis steht. Für eine Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen hat der Gesetzgeber durch § 35b SGB V ein eigenständiges Verfahren geschaffen. Auch hier ist nicht davon auszugehen, dass der G-BA über § 92 Abs. 1 oder Abs. 2 SGB V eine zusätzliche Regelungsbefugnis in Konkurrenz zu § 35b SGB V erhalten sollte. Der G-BA spricht selbst in § 11 Abs. 3 VerfO (4. Kapitel) davon, dass er „auf der Grundlage von Kosten-Nutzen-Bewertungen nach § 35b SGB V Therapiehinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise der bewerteten Arzneimittel“ erlassen könne. Eine Grundlage für eine „freie“ (d. h. nicht an § 35b SGB V gebundene) Kosten-Nutzen-Bewertung ergibt sich daraus also eindeutig nicht.

Das Nutzenbewertungsverfahren (und das Kosten-Nutzen-Bewertungsverfahren) mit anschließender Erstattungsbetragsverhandlung sollen die Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit der Verordnungsweise sicherstellen (BT-Drs. 17/2413, Seite 20). Der Weg des angemessenen Interessenausgleiches zwischen pharmazeutischen Unternehmer und GKV wird gerade nicht im Wege einer Ordnungsregulierung gesucht, sondern im Wege der Findung eines angemessenen Erstattungsbetrages. Der G-BA umgeht durch seine Regulierung also komplett das in §§ 35a, 130b SGB V angelegte Preisregulierungssystem.

Zwar weist der G-BA darauf hin, dass eine Nutzenbewertung von Nirsevimab nach § 35a SGB V unberührt bleibe. Dennoch setzt ein einheitlicher Therapiehinweis denotwendig voraus, dass beide Antikörper gleich zweckmäßig sind (siehe oben). Ob die noch durchzuführende Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dieses Ergebnis stützt, steht derzeit noch nicht fest. Da nach § 73 Abs. 9 SGB V sowohl die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V als auch die sonstigen Therapiehinweise nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V in das Arzteinformationssystem eingehen sollen, drohen ggf. inkohärente Informationen zu Nirsevimab aus den beiden „Bewertungsverfahren“. Untergesetzliche Normkonflikte sind daher absehbar.

Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)

Der vfa führt ebenfalls aus, dass insgesamt die praktischen Auswirkungen der Änderung des Therapiehinweises auch deswegen kritisch zu überprüfen sind, da dieser vor der noch durchzuführenden Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und der anschließenden Verhandlung des Erstattungsbetrages nach §130b SGB V aufgenommen werden soll. Der Therapiehinweis würde Stellungnahme zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab somit der regulären Regelung für neue Wirkstoffe vorgreifen und ggf. zu einer nicht intendierten, inkonsistenten und damit irreführenden Mehrfachregulierung führen.

Bewertung

Die Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln, die keine Impfstoffe sind, im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung setzt voraus, dass die Arzneimittelanwendung als medizinische Vorsorgeleistung notwendig ist (§ 23 SGB V) oder der Krankenbehandlung dient (§ 27 SGB V).

Daher ist anhand des Anwendungsgebietes zu beurteilen, ob und inwieweit die Anwendung des Arzneimittels der Sekundärprophylaxe zuzuordnen ist. Dies kann anhand einer entsprechenden Risikobeurteilung der Vulnerabilität der betroffenen Patientenpopulation erfolgen und orientiert sich daran, ob die RSV Infektion regelmäßig mit einem potentiell schwerwiegenden Verlauf einhergeht.

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.

Der Therapiehinweis gibt dem verordnenden Arzt der verordnenden Ärztin Hinweise für welche Patientengruppen der Einsatz von RSV-Antikörpern unter Berücksichtigung der gesetzlichen Voraussetzung einerseits und der wissenschaftlichen Datenlage andererseits generell wirtschaftlich ist bzw. unter Berücksichtigung des jeweiligen Einzelfalls sein kann.

Insoweit steht die wirkstoffbezogene frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht im Widerspruch zum übergeordneten indikationsbezogenen Therapiehinweis nach § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V, der für diese auch nicht vorgreiflich ist. Die Therapieoptionen zur RSV-Prophylaxe vergleichende Aussagen enthält der Therapiehinweis daher nicht. Im Übrigen unterliegen Therapiehinweise der Beobachtungspflicht des G-BA als Normgeber. Etwaige Erkenntnisse aus der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, welche für die Aussagen des Therapiehinweises relevant sind, wären Anlass einer Prüfung notwendiger Anpassungen des Therapiehinweises. Angesichts unterschiedlicher Regelungsgegenstände und Ziele liegt dies jedoch nicht auf der Hand.

2.3 Mögliche Widersprüche zu STIKO-Empfehlungen sind zu vermeiden

DGPI

Die DGPI regt an, dass die STIKO möglichst rasch eine evidenzbasierte Empfehlung für den optimalen Einsatz der Prävention von RSV-Erkrankungen mit passiven und aktiven Impfstoffen in allen Altersgruppen entwickelt, und die unterschiedlichen Präventionsmöglichkeiten optimal in den bestehenden Impfkalender integriert. Diese Empfehlung sollte auch die Grundlage für die weiteren Beschlüsse des GBA zur Kostenerstattung darstellen.

vfa

Der vfa führt aus, dass die Ständige Impfkommission (STIKO) nach §20 IfSG zuständig für die Empfehlung von Schutzimpfungen und anderen Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe übertragbarer Krankheiten ist. Bislang fehlen allerdings notwendige gesetzliche Regelungen, die den Anspruch Versicherter auf von der STIKO empfohlene Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe flächendeckend sicherstellen. Es ist zu begrüßen, wenn mit der Neufassung des Therapiehinweises die Versorgung besonders vulnerabler Gruppen in den Fokus genommen werden soll. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die momentan verfügbaren Produkte für teilweise sehr unterschiedliche Personengruppen zugelassen sind. Empfehlungen der STIKO zum Einsatz von Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe können gegebenenfalls für einen größeren Personenkreis als den im Therapiehinweis angegebenen gelten, diesen aber beinhalten. Nach der aktuellen Themensetzung der STIKO (Stand: Juli 2023), beschäftigt sich die RSV-Arbeitsgruppe der STIKO bereits mit dem Einsatz monoklonaler Antikörper gegen RSV bei Säuglingen. Entsprechend ist der Entwurf der Neufassung des Therapiehinweises anzupassen, um zu gewährleisten, dass bei Veröffentlichung einer positiven STIKO-Empfehlung eine klare Abgrenzung zwischen STIKO-Empfehlung und Therapiehinweis besteht, bspw. durch Aufnahme der Formulierung: „Vom Therapiehinweis unberührt bleiben Empfehlungen der Ständigen Impfkommission für Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe gegen RSV-Erkrankungen auf Basis von gegen das F-Protein des RSV gerichtete monoklonale Antikörper.“

Bewertung

Wie vom Stellungnehmer ausgeführt, ist die STIKO laut IfSG zuständig für die Empfehlung von Schutzimpfungen und anderen Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe übertragbarer Krankheiten. Anders als bei Empfehlungen der STIKO für Schutzimpfungen nach § 20i Absatz 1 SGB V führt eine - bislang ausstehende - Empfehlung der STIKO zum Einsatz von RSV-

Antikörpern zur Prävention von RSV-Erkrankungen jedoch nicht zu einer Umsetzung durch den G-BA im Sinne einer Regelung des Anspruchs der Versicherten auf Versorgung mit nach den §§ 23 ff. SGB V und damit der Krankenbehandlung dienenden Arzneimitteln. Ein Anspruch auf Versorgung mit Arzneimitteln, die keine Impfstoffe sind, kann sich allein aus den §§ 20, 23 und 27 SGB V ergeben. Diesbezüglich gibt der G-BA mit vorliegendem Therapiehinweis den verordnenden Ärztinnen und Ärzten Hinweise in Bezug auf eine wirtschaftliche Versorgungsweise dieser Arzneimittel.

Etwaige Empfehlungen der STIKO stehen also neben den Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von RSV-Antikörpern zur Krankenbehandlung.

Mit Blick auf den Umstand, dass derzeit eine entsprechende Auseinandersetzung der STIKO zum Einsatz von RSV-Antikörpern zur Prävention von RSV-Erkrankungen unklar ist, wird einer rein vorsorglichen Formulierung zur Abgrenzung nicht gefolgt. Unbenommen hiervon ist die Anpassung aus Anlass einer entsprechenden STIKO-Empfehlung im Rahmen der allgemeinen Beobachtungspflicht des G-BA.

Vgl. im Übrigen Bewertung zu 2.1

3. Einwand: Aus Leitlinien zum Einsatz von Palivizumab lassen sich keine Empfehlungen für Nirsevimab ableiten

Sanofi

Sanofi führt an, dass der Therapiehinweis auf einer unvollständigen und damit verzerrten Evidenzgrundlage beruht, denn für Nirsevimab bleibt wichtige Evidenz unberücksichtigt. Deshalb ist die vom G-BA zur Begründung des Therapiehinweises herangezogene Literatur unzureichend, um die Entscheidung zu rechtfertigen.

Die Überlegungen des G-BA im Therapiehinweis basieren auf einer systematischen Recherche nach systematischen Reviews und Leitlinien. Diese sollen laut den Tragenden Gründen zum Beschluss „zur Identifizierung und Bestimmung von Risikofaktoren für schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei Kindern“ dienen. Im Weiteren werden seitens des G-BA zur Definition der Empfehlungen im Therapiehinweis insbesondere die Aussagen von drei Leitlinien^{27,39,42} herangezogen.

Hierzu ist kritisch anzumerken, dass sich zwei der drei als relevant identifizierten Leitlinien^{39,42} bereits laut Titel explizit auf die Anwendung (und somit Empfehlungen) von Palivizumab beziehen.

- *“Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries”³⁹ (Hervorhebungen durch Sanofi)*
- *“Summary of the National Advisory Committee on Immunization (NACI) statement update on the recommended use of palivizumab to reduce complications of respiratory syncytial virus infection in infants”⁴² (Hervorhebungen durch Sanofi)*

Auch in der dritten Leitlinie heißt es:

- *„Die vorliegende Leitlinie hat Empfehlungen zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen (vorwiegend RSV-Hospitalisationen) durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern entwickelt.“²⁷*
- *„Auch wenn Frühgeborene der 29+0 bis 35+6 SSW, wie im übrigen auch Neugeborene in den ersten Lebensmonaten, ein erhöhtes Risiko für schwer verlaufende RSV-Infektionen aufweisen, so ist doch die Wirksamkeit von Palivizumab nicht ausreichend,*

42 Moore et al. Can Commun Dis Rep 2022; 48(7-8):363-6.

und der Aufwand zu hoch, um hier eine breitere Empfehlung zur Prophylaxe in dieser relativ großen Patientengruppe geben zu können.“²⁷ (Hervorhebungen durch Sanofi)

Entsprechend fließen in allen in den drei Leitlinien getroffenen Empfehlungen sowohl die teilweise unzureichende Evidenz bei Palivizumab als auch die ökonomischen Erwägungen aufgrund der hohen Therapiekosten mit Palivizumab ein. Dies wird entweder explizit erwähnt oder sogar durch einen kompletten Abschnitt zu „Cost-Effectiveness“ deutlich:

- „Although any young child may be hospitalized with RSV, most will not have severe illness. PVZ [Palivizumab] is not recommended for children at lower risk of severe disease, in some instances because of cost, in others because of lack of information about whether it will work“⁴²
- „Palivizumab guidelines should reflect the latest evidence, in addition to cost-effectiveness and healthcare budgetary considerations.“³⁹
- „Die Neuerstellung dieser Leitlinie berücksichtigt neue Studien, aber auch die Bewertungen, die in internationalen Leitlinien zum Thema abgegeben wurden.“²⁷

Entsprechend restriktiv gestalten sich die Empfehlungen hinsichtlich des Einsatzes von Palivizumab. Eine Übertragbarkeit dieser Empfehlungen auf Nirsevimab ist auf Grund der bereits beschriebenen Unterschiede, vor allem in der Evidenzlage, als nicht angemessen abzulehnen.

Daher ist das Vorgehen des G-BA, auf Basis dieser Empfehlungen für bzw. gegen einen Einsatz von Palivizumab Rückschlüsse auf die relevanten Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung zu ziehen und diese im Weiteren auf Nirsevimab zu übertragen, nicht sachgerecht. Der durch den G-BA zugrunde gelegten eingeschränkten Beurteilungsgrundlage stehen auch rechtliche Bedenken entgegen.

Zudem kann Nirsevimab, das in Deutschland noch nicht einmal in Verkehr gebracht worden ist, denklogisch noch keine Berücksichtigung in systematischen Reviews und Leitlinien gefunden haben. Die Vorgehensweise des G-BA führt also dazu, dass systematisch pharmakologisch-therapeutische Erkenntnisse zu Nirsevimab bei der Bewertung ausgeblendet werden. Dies widerspricht dem Prinzip einer unverzerrten und damit fairen Arzneimittelbewertung, weil dies eine Benachteiligung des Stellenwertes von Nirsevimab zur Folge hat (vgl. BSG, U. v. 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R – juris, Rd.-Nr. 35).

Wie dargestellt, ist es sachwidrig, aus den Empfehlungen aus systematischen Reviews und Leitlinien zum Einsatz von Palivizumab Rückschlüsse auf Nirsevimab zu ziehen. Zur Beantwortung der eigentlichen relevanten Fragestellung im Therapiehinweis – welche Faktoren bei Kindern zu einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Infektion führen, sodass eine prophylaktische Behandlung wirtschaftlich ist – muss vielmehr die vorhandene Literatur im Hinblick auf relevante Risikofaktoren unabhängig von Empfehlungen zu Palivizumab betrachtet werden.

Eine solche objektive Betrachtung der Risikofaktoren für eine schwere RSV-Infektion findet sich nicht im Beschlussentwurf zur Neufassung des Therapiehinweises, weshalb die der Recherche zu Grunde liegende Fragestellung der „Identifizierung und Bestimmung von Risikofaktoren für schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei Kindern“ mit dem gewählten Vorgehen nicht adäquat beantwortet werden kann. Damit bleiben relevante Faktoren für ein erhöhtes Risiko für eine schwere RSV-Infektion unberücksichtigt. Die Betrachtung von Empfehlungen zur Anwendung von Palivizumab führt auf Grund der teilweise unzureichenden Evidenz sowie impliziter und expliziter Berücksichtigung ökonomischer Parameter zu einem abzulehnenden Zirkelschluss. Entsprechend ist es auch nicht angebracht, diese Überlegungen im nächsten Schritt von Palivizumab auf Nirsevimab zu übertragen.

Der G-BA hat bei der Entscheidungsfindung die maßgeblichen Auffassungen der medizinischen Wissenschaft zur pharmakologischen Wirkstoffbewertung vollständig zu ermitteln und insbesondere die vorhandenen relevanten Studien auszuwerten (vgl. z. B. BSG, U. v. 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R – juris, Rd.-Nr. 76). Das BSG hat daher betont, dass die Vollständigkeit der Evidenzlage eine entscheidende Rechtmäßigkeitsvoraussetzung für die Entscheidungsfindung des G-BA ist (vgl. z. B. BSG, U. v. 01.03.2011, B 1 KR 7/10 R – juris, Rd.-Nr. 26 f. zu Festbeträgen; ebenso BSG, U. v. 17.09.2013, B 1 KR 54/12 R – juris, Rd.-Nr. 28; BSG, U. v. 17.12.2019, B 1 KR 18/19 R – juris, Rd.-Nr. 19 zur Heilmittelbewertung; BSG, U. v. 01.07.2014, B 1 KR 15/13 R – juris, Rd.-Nr. 15 f. zur Qualitätssicherung). Soweit also der G-BA seine Beurteilung auf eine Recherche nach systematischen Reviews und Leitlinien stützt (so Seite 3 der Tragenden Gründe [des Stellungnahmeentwurfs]) beschränkt der G-BA unzulässigerweise die pharmakologisch-therapeutische Beurteilungsgrundlage, die seiner Entscheidung zu Grunde liegt.

Bewertung

Wie der Stellungnehmer anmerkt, empfehlen die extrahierten Leitlinien zur RSV-Prophylaxe allein Palivizumab. Zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinien war Palivizumab der einzig verfügbare und damit genannte RSV-Antikörper. Da im Therapiehinweis jedoch keine Bewertung der Wirksamkeit von Palivizumab vorgenommen wird (und daraus Schlussfolgerungen für Nirsevimab gezogen werden), sondern Risikokonstellationen beschrieben werden, in denen eine dem Wirtschaftlichkeitsgebot entsprechende Verordnung erfolgen kann, sind die extrahierten Leitlinien und systematischen Reviews sehr wohl dazu geeignet ein diesbezügliches Bild der Evidenzlage zu verschaffen. Des Weiteren werden Ausführungen zu Risikokonstellationen unabhängig von Anwendungsgebieten zugelassener Arzneimittel gemacht.

Während des Stellungnahmeverfahrens wurde außerdem die Aktualisierung der federführend von der DGPI herausgegebenen und in der systematischen Literaturrecherche nach Leitlinien und systematischen Reviews zur Identifizierung und Bestimmung von Risikofaktoren für schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei Kindern identifizierte S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ fertiggestellt³⁸. Die in der aktualisierten Leitlinie beschriebenen Risikogruppen finden sich im Wesentlichen bereits in der vorherigen Version²⁷. Unterschiede in der Beschreibung der Risikogruppen wurden im Rahmen der Bewertung der Stellungnahmen geprüft und sind in die Bewertung eingeflossen.

Hiervon unbenommen, dient das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a dazu, auf der Grundlage einer Bewertung des Zusatznutzens eine Erstattungsbetragsverhandlung für Arzneimittel mit dem neuen Wirkstoff Nirsevimab zu ermöglichen.

Grundlage des Therapiehinweises war eine systematische Literaturrecherche, mit der der G-BA sich einen Überblick über den Stand der medizinischen Wissenschaft zum Einsatz von Antikörpern zur RSV-Prophylaxe unter Berücksichtigung der Grenzen der Leistungspflicht in der gesetzlichen Krankenversicherung verschafft hat. Wie die Stellungnehmerin zurecht ausführt, sind die auf Basis dieser vollständigen Ermittlung angestellten Bewertungen Bestandteil des Beurteilungs- und Gestaltungsspielraums des G-BA, eine vergleichende Nutzenbewertung ist nicht Gegenstand des Therapiehinweises.

4. Einwand: Palivizumab und Nirsevimab werden fälschlicherweise gleichgesetzt

Die Stellungnehmer verweisen unter anderem auf die mit Nirsevimab durchgeführten Studien:

- D5290C00002 (NCT02290340): Dosis-Eskalationsstudie mit dem Risikofaktor Frühgeburtlichkeit (GA 29 bis 34 Wochen) gegen Placebo

- D5290C00003 (NCT02878330)³⁷: Placebo-kontrollierte Studie mit dem Risikofaktor Frühgeburtlichkeit (GA 29 bis 34 Wochen) an 1.453 gesunden Kindern
- MELODY (NCT03979313)^{43,44}: Placebo-kontrollierte Studie mit 3012 Kindern ohne Komorbiditäten mit einem GA ab 35 Wochen
- HARMONIE (NCT05437510): Eingeschlossen sind Kinder mit dem Risikofaktor Frühgeburtlichkeit (GA 29 bis 35 Wochen) sowie Kinder ohne ein erhöhtes Risiko (GA ab 36 Wochen)
- MUSIC (NCT04484935): Einarmige Studie mit Kindern, die aufgrund einer Immunsuppression oder eines Immundefekts ein erhöhtes Risiko vor ihrer ersten oder zweiten RSV-Saison aufweisen
- MEDLEY (NCT03959488): Palivizumab-kontrollierte Studie mit den Risikofaktoren Frühgeburtlichkeit (GA ≤ 35 Wochen), BPD und/oder hämodynamisch relevanter CHD, die für Palivizumab gemäß den regionalen Leitlinien für Palivizumab geeignet waren.

AstraZeneca

Astra Zeneca führt aus, dass Palivizumab erstmals am 13.08.2009⁴⁵ in der EU zugelassen wurde und sich seit über zwei Jahrzehnten im klinischen Einsatz befindet. Daten zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Anwendungssicherheit wurden weltweit an mehr als 5,2 Mio. Kindern aus ethnisch und sozioökonomisch unterschiedlichen Populationen und unter sehr heterogenen Versorgungsbedingungen erhoben⁴⁶. Im Rahmen der Zulassung konnte für Palivizumab die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Prävention der durch das RSV hervorgerufenen schweren Erkrankungen der unteren Atemwege, bei Kindern mit hohem Risiko bis zur 35. Schwangerschaftswoche belegt werden. Insbesondere auch in der sog. Hochrisiko-Populationen von sehr unreifen extremen Frühgeborenen unter 28 Schwangerschaftswochen (SSW.), unreifen Säuglingen mit frühgeburtlichkeitsbedingter chronischer Lungenerkrankung (CLD, früher: Bronchopulmonael Dysplasie, BPD) und den schwerkranken Kindern mit hämodynamisch signifikanten (hs) angeborenen Herzfehlern (congenital heart disease; CHD), die noch dazu durch den Einsatz von Herz-Lungen-Maschinen eine zusätzliche Schwächung ihres Immunsystems durch Antikörper Depletion erfahren, sind klinische Wirksamkeit und Sicherheit zweifelsfrei belegt^{47,48}.

Der monoklonale Antikörper Nirsevimab hat in der präklinischen Testung vielversprechende Produkteigenschaften wie eine lange Verweildauer im Organismus und eine hohe Wirksamkeit gezeigt. Allerdings wurde im Rahmen der zulassungsrelevanten Studien eine, im Vergleich zu Palivizumab, abweichende Studienpopulation untersucht, welche überwiegend reifere Neugeborene, Frühgeborene mit einem Gestationsalter >29 SSW. und ein kleineres Kollektiv herzkranker Reifgeborener untersuchte.

Ein Grund, der für die im Vergleich zu Palivizumab unterschiedlichen Studienpopulationen angeführt wird, ist, dass die zulassungsrelevanten klinischen Studien zu Nirsevimab während der Corona-Pandemie durchgeführt wurden. In diesem Zeitraum wurde über längere Zeit eine deutlich verminderte RSV-Aktivität festgestellt, sodass im Rahmen der geplanten Studienprogramme zu Nirsevimab die Rekrutierung erschwert wurde und somit insbesondere

43 Hammit et al. N Engl J Med 2022; 386:837-846

44 Muller et al. N Engl J Med 2023; 388:1533-1534

45 URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/synagis>

46 Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (Date 03 August 2021) – Palivizumab

47 URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_de.pdf

48 URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/synagis>

in der per se kleinen Gruppe der extremen Frühgeborenen unter 28 SSW., sowie den Frühgeborenen mit schweren angeborenen Herzfehlern nur wenige Studienteilnehmer eingeschlossen werden konnten²⁵.

Hingegen wurde Palivizumab in einem umfassenden Studienprogramm untersucht und es liegen Daten zu Frühgeborenen unter 28 Schwangerschaftswochen (SSW.), unreifen Säuglingen mit frühgeburtlichkeitsbedingter chronischer Lungenerkrankung (CLD, früher: Bronchopulmonael Dysplasie, BPD) und den schwerkranken Kindern mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern (hsCHD), die noch dazu durch den Einsatz von Herz-Lungen-Maschinen eine zusätzliche Schwächung ihres Immunsystems durch Antikörper-Depletion erfahren, vor⁴⁹. In diesen Hochrisiko-Populationen ist die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Palivizumab belegt.

Für Nirsevimab (Beyfortus®) liegen für diese besonderen Patientengruppen keine ausreichend belastbaren Daten vor. Zur Sicherheit und Verträglichkeit von Nirsevimab umfasst die im Rahmen der Zulassung untersuchte Population bislang gepoolte Daten zu 3.580 Säuglingen aus den Studien D5290C00003, MELODY und MEDLEY²⁵. Es liegen aus der MEDLEY Studie ausschließlich Sicherheitsdaten von Kindern mit BPD (n = 207) und von Kindern mit CHD (n = 103) vor⁴⁴.

Hierzu ist anzumerken, dass für die spezielle Palivizumab-Hochrisikopopulation (< 35 Wochen., BPD, CHD), für Nirsevimab lediglich Effektivitätsaussagen mit geringen Fallzahlen für sehr und mäßig Frühgeborene mit Gestationsalter ≥ 29 bis < 35 Wochen möglich sind, wobei auch hier die Zahl der chronisch erkrankten und extrem unreifen Säuglinge sehr gering ist⁴³. Die aktuell gültige Fachinformation zu Beyfortus® trifft hierzu in Abschnitt 4.2 folgende Aussagen:

„Es liegen begrenzte Daten bei extrem Frühgeborenen (Gestationsalter [GA] < 29 Wochen) im Alter von weniger als 8 Wochen vor. Es liegen keine klinischen Daten bei Säuglingen/Kleinkindern mit einem postmenstruellen Alter (Gestationsalter bei Geburt plus chronologisches Alter) von weniger als 32 Wochen vor (siehe Abschnitt 5.1).“

Dieser Umstand wird durch unlängst veröffentlichte Daten zur Wirkstoffverweildauer von Nirsevimab bei einer immunisierten Studienpopulation, verdeutlicht. Die US-amerikanische Center of Disease Control and Prevention (CDC) führt in diesem Kontext aus, dass bereits vier Monate nach initialer Nirsevimab-Gabe die präventive Wirksamkeit um 60% reduziert sei⁵⁰.

Weiterhin werden in den Ausführungen des G-BA zu den Tragenden Gründen weitere Aussagen zu den für Palivizumab spezifisch infrage kommenden Risikopopulationen aufgeführt:

- begleitende therapeutische Maßnahmen bei bronchopulmonaler Dysplasie (zusätzlicher Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison)
- hämodynamisch relevante Herzfehler (z.B., relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien, pulmonale Hypertonie oder pulmonalvenöse Stauung)
- die als Frühgeborene ab der 29. bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (35 [+6] Schwangerschaftswochen) geboren wurden, nur nach individueller Abwägung weiterer Risikofaktoren, die für schwere Verläufe der RSV-Infektion disponieren (mindestens zwei Risikofaktoren wie z.B. schwere neurologische Erkrankung, Vorhandensein von Geschwistern im Kindergarten- oder Schulalter, Entlassung aus der Neonatologie zwischen Oktober und Dezember).

49URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/synagis-epar-scientific-discussion_en.pdf

50 URL: [Maternal Respiratory Syncytial Virus \(RSV\) Session-February 23, 2023 - Cost effectiveness analysis for nirsevimab – Comparison to manufacturer model \(cdc.gov\)](#)

Auch für diese Risikopopulationen mit hohem RSV-Risiko können auf Grundlage der bislang erhobenen Daten zum Einsatz von Nirsevimab (s.o.) keine ausreichend belastbaren Aussagen zur Wirksamkeit und vor allem Sicherheit getroffen werden.

Fazit:

Eine vermeintliche „Gleichstellung“ der Wirkstoffe Palivizumab und Nirsevimab ist derzeit in Ermangelung hinreichender Daten zur Wirksamkeit und Anwendungssicherheit in dem für beide RSV-Antikörper gemeinsamen Anwendungsgebiet nicht angezeigt. Das Ergänzen von Nirsevimab im Therapiehinweis des G-BA in den für eine RSV-Prophylaxe infrage kommenden Patientengruppen mit höherem Risiko für schwere Infektionsverläufe ist medizinisch nicht begründbar und birgt ein derzeit noch nicht abschätzbares medizinisches Risikopotential, insbesondere mit Blick auf die im bislang gültigen Therapiehinweis zu Palivizumab umfassten Risikogruppen, nämlich

- Frühgeborene bis zur vollendeten 28. Schwangerschaftswoche (28 [+6] Schwangerschaftswochen)
- Kinder mit hohem Risiko im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen (zusätzlichen Sauerstoff, Steroide Bronchodilatoren oder Diuretika) innerhalb der letzten bis wenigstens sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten
- Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern (z.B. relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung).
- Frühgeborene ab der 29. bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (35 [+6] Schwangerschaftswochen), mit weiteren Risikofaktoren, die für schwere Verläufe der RSV-Infektion disponieren.

Erschwerend kommen die infektionsepidemiologischen Veränderungen der letzten Jahre mit unregelmässigen und atypisch verlaufenden Saisonalitäten hinzu, was eine Adjustierbarkeit der RSV-Prophylaxe, wie sie mit dem etablierten Wirkstoff Palivizumab möglich ist, durch die Einmalgabe von Nirsevimab insbesondere für Hoch-Risikopopulationen schlichtweg unmöglich macht (vgl. hierzu jeweilige Fachinformation).

Vorgeschlagene Änderung:

Im Therapiehinweis zu RSV sollte die vorliegende (begrenzte) Evidenz zu Nirsevimab differenzierter beschrieben werden.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde die angeregte Änderung im Therapiehinweis dahingehend konkretisiert, dass auf die Formulierung in der Produktinformation/ Fachinformation⁵¹ und insbesondere auf folgende Passage unter 4.2 verwiesen wurde: „Es liegen begrenzte Daten bei extrem Frühgeborenen (Gestationsalter [GA] < 29 Wochen) im Alter von weniger als 8 Wochen vor. Es liegen keine klinischen Daten bei Säuglingen/Kleinkindern mit einem postmenstruellen Alter (Gestationsalter bei Geburt plus chronologisches Alter) von weniger als 32 Wochen vor [Verweis auf die Beschreibung der klinischen Studien]“ und eine Ergänzung dieser Passage im Therapiehinweis vorgeschlagen wurde.

DGPI

DGPI weist daraufhin, dass der Einsatz von Nirsevimab ist im Vergleich zu Palivizumab v.a. bei Hoch-Risikopatienten bisher nur begrenzt untersucht wurde. Somit liegen für die in der AWMF Leitlinie 048- 012 definierten Hochrisiko-Patienten für eine schwere RSV-Infektion nur wenig Daten vor (6, 7, 8). Insgesamt haben die vorliegenden Studienergebnisse folgende Limitationen im Hinblick auf die Vergleichbarkeit beider Medikamente. Erstens, die beiden monoklonalen Antikörperpräparate besitzen unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften. Zweitens, Nirsevimab bisher v. a. bei reifgeborenen Säuglingen untersucht. In allen Phase II- und III-

Studien des Nirsevimab-Entwicklungsprogramms wurden bisher lediglich etwa 200 Frühgeborene < 29 SSW eingeschlossen. Auch die bisher untersuchte Gruppe von Patienten mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern ist klein. Damit liegen bisher keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab bei den o.g. Hochrisikopatienten vor.

Mit Palivizumab steht für Hochrisiko-Patienten weiterhin ein bewährtes und gut untersuchtes Präparat zur Prophylaxe zur Verfügung. Der Einsatz des neuen mAB Nirsevimab kann bei Hochrisiko-Patienten (mit Empfehlung zur Palivizumab Prophylaxe gemäß der AWMF LL 048-012) nur nach individueller Nutzen-Risikobewertung alternativ zu Palivizumab erwogen werden. Für eine eindeutig präferentielle Empfehlung von Nirsevimab gegenüber dem teuren und aufwändig zu applizierenden mAB Palivizumab fehlen bislang entsprechende Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in dieser Gruppe der Hochrisiko-Patienten.

Sanofi

Sanofi führt aus, dass relevante Unterschiede zwischen den beiden Antikörpern bestehen, die in der Neufassung des Therapiehinweises keine Berücksichtigung finden

Durch den Therapiehinweis wird der arzneimittelrechtlichen Zulassung und dem Stellenwert von Nirsevimab keine Rechnung getragen. Die Zulassung für Nirsevimab wurde auf Basis der vorliegenden Evidenz für alle Kinder ausgesprochen

Zunächst ist anzumerken, dass, wie auch vom G-BA vermerkt, unterscheiden sich die Wortlaute der Anwendungsgebiete von Nirsevimab (Beyfortus®) ⁵¹ und Palivizumab (Synagis®)⁴⁷:

- 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:
 - 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
- Beyfortus® ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison. Beyfortus® sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.
 - Hinweis: Im April 2023 wurde zudem ein Antrag auf eine Zulassungserweiterung von Nirsevimab eingereicht, das Anwendungsgebiet wird nach Zulassung voraussichtlich lauten: „Kinder unter 2 Jahren mit einem anhaltenden erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison“

Unterschiede bestehen demnach in der sehr konkret definierten Population anhand des Anwendungsgebiets von Palivizumab, wohingegen Nirsevimab grundsätzlich für alle Kinder während der ersten RSV-Saison eingesetzt werden kann. Da es sich bei Nirsevimab um eine prophylaktische Behandlung handelt, ist eine Erstattungsfähigkeit durch die gesetzliche

51 URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_de-0.pdf [Zugriff 11.07.2023].

Krankenversicherung jedoch nur bei denjenigen Kindern gegeben, bei denen auch ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion vorliegt und die vom G-BA als Sekundärpräventionspopulation angesehen wird^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}. Nirsevimab stellt eine erstattungsfähige Sekundärprophylaxe nicht nur für die Kinder dar, für die Palivizumab zugelassen ist (Kinder mit CHD und/oder BPD sowie Frühgeborene, die zum Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind), sondern ebenfalls für alle anderen Kinder mit einem erhöhten Risiko, die aufgrund der begrenzten Studienlage nicht für Palivizumab zugelassen sind. Dazu gehören Kinder mit Trisomie 21, Immunschwäche, neuromuskulären Erkrankungen oder schwerwiegenden Lungenerkrankungen wie zystische Fibrose sowie alle vor der 35. Woche frühgeborenen Kinder. Dieser Aspekt muss im Rahmen des aktuellen Entwurfs zur Neufassung des Therapiehinweises beachtet werden. Alle folgenden Abschnitte dieser Stellungnahme fokussieren sich ausschließlich auf die Kinder mit erhöhtem Risiko, da nur diese im Kontext eines Therapiehinweises zur wirtschaftlichen Verordnung relevant sind.

Eine Vergleichbarkeit von Nirsevimab und Palivizumab ist auch auf Grund pharmakokinetischer Parameter nicht gegeben

Im Rahmen des aktuellen Entwurfs zur Neufassung des Therapiehinweises werden Palivizumab und Nirsevimab vom G-BA pauschalisierend als „gegen das F-Protein des RSV gerichtete Antikörper“ zusammengefasst. Dies ist auf Grund des vergleichbaren Wirkmechanismus und der Zielstruktur nachvollziehbar, lässt jedoch wichtige, pharmakokinetische Differenzierungskriterien zwischen den Präparaten unberücksichtigt.

Im Vergleich zu Palivizumab hat Nirsevimab auf Grund einer spezifischeren Bindung an das F-Protein eine ca. fünfzigmal höhere Aktivität bezüglich der Neutralisation vom RSV^{52,53}. Zudem ist die Halbwertszeit von Nirsevimab durch eine Modifikation in der Fc-Antikörper-Region im Vergleich zu Palivizumab deutlich verlängert. Dadurch ist der Serumspiegel von Nirsevimab nach einer einmaligen Injektion über die gesamte RSV-Saison von ca. 6 Monaten noch ausreichend hoch, um das RSV zu neutralisieren und die immunisierten Kinder effektiv vor einer LRTI zu schützen, während für Palivizumab innerhalb der RSV-Saison eine Injektion pro Monat notwendig ist^{47,51}. Nirsevimab minimiert somit die Behandlungsbelastung für die Kinder und schützt die Kinder, unabhängig vom Faktor Compliance, über die gesamte Saison vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion.

Der aktuelle Entwurf zur Neufassung des Therapiehinweises berücksichtigt diese Unterschiede nicht und differenziert nicht zwischen den beiden Antikörpern, obwohl dies geboten wäre.

Für Nirsevimab liegt umfangreiche Evidenz zu verschiedenen Patientenkollektiven mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung vor.

Für Nirsevimab liegt aus Sicht der EMA ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Gesamtpopulation von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison vor, weshalb eine entsprechend breite Zulassung erteilt wurde⁵¹. Eine Zulassungserweiterung für die zweite RSV-Saison wird im Laufe des Jahres erwartet, die Wirksamkeit von Nirsevimab ist in der ersten und zweiten Saison vergleichbar. Dabei zeigen sich konsistente Effekte hinsichtlich der Vermeidung von RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen bei allen untersuchten Populationen mit erhöhtem Risiko.

Die Zulassung von Nirsevimab beruht auf umfangreicher Evidenz aus den direkt unter 4. dargestellten Studien zu Kindern mit jeweils unterschiedlichen Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung bzw. zu Kindern ohne erhöhtes Risiko, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab während ihrer ersten und/oder zweiten RSV-Saison untersuchen.

52 McLellan et al. Science 2013; 340(6136):1113-7.

53 Zhu et al. Sci Transl Med 2017; 9(388)

Der aktuelle Entwurf zur Neufassung des Therapiehinweises berücksichtigt diese umfangreiche Evidenz für Nirsevimab nicht. Die Evidenz von Nirsevimab unterscheidet sich von der (vom G-BA berücksichtigten) Studienlage besonders dadurch, dass bei Nirsevimab Studien vorliegen, die allein den Risikofaktor Frühgeburtlichkeit untersuchen. Bei Palivizumab wird hingegen mit der Studie IMPact nur Evidenz herangezogen, die den Risikofaktor Frühgeburtlichkeit neben einer BPD einschloss.

Zusammenfassend liegen daher trotz der grundsätzlich vergleichbaren Wirkmechanismen der Antikörper Nirsevimab und Palivizumab deutliche Unterschiede hinsichtlich Zulassung, pharmakokinetischer Parameter sowie vorhandener Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, die bei der Neufassung des Therapiehinweises berücksichtigt werden müssen.

Sanofi sieht im Therapiehinweis auch eine rechtlich unzulässige Gleichbehandlung von Nirsevimab und Palivizumab.

Auch wenn der G-BA im Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise“ ausführt, dass keine vergleichende Bewertung der RSV-Antikörper Gegenstand des Therapiehinweises sei, spricht die Art und Aufmachung des gemeinsamen Therapiehinweises für eine Austauschbarkeit beider Wirkstoffe und damit zumindest für eine implizite vergleichende Bewertung. Dafür spricht bereits der neue Titel des Therapiehinweises, der sich generell auf „Respiratorische-Synzytial-Virus-Antikörper“ bezieht.

Dass eine vergleichende Bewertung beabsichtigt ist, ergibt sich ferner aus dem Zweck des § 17 AM-RL, der die Überschrift „Therapiehinweis zur Arzneimittelauswahl“ trägt. Auswahlmöglichkeiten bestehen aber nur, wenn mindestens zwei Arzneimitteltherapien zur Wahl stehen. Da sich der Therapiehinweis nur mit Palivizumab und Nirsevimab beschäftigt, intendiert dies bereits einen Arzneimittelvergleich. Dies wird noch deutlicher in § 17 Abs. 1 Satz 1 AM-RL, da es darum geht, in den Therapiehinweisen „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Arzneimitteln“ zu geben. Dies bedeutet nach der in der Rechtsprechung entwickelten Definition der Wirtschaftlichkeit stets eine vergleichende Bewertung. Das Wirtschaftlichkeitsprinzip beinhaltet das Minimalprinzip, sodass der Vertragsarzt bei zwei zur Behandlung einer bestimmten Gesundheitsstörung zur Verfügung stehenden, medizinisch gleichwertigen Therapieansätzen grundsätzlich den kostengünstigeren Weg zu wählen hat (BSG, U. v. 13.05.2015, B 6 KA 18/14 R – juris, Rd.-Nr. 37 f.; BSG, U. v. 17.02.2016, B 6 KA 3/15 R). Deshalb führt das BSG aus, dass es Aufgabe eines Therapiehinweises sei, für den Vertragsarzt die sich aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot ergebende Verpflichtung in Bezug auf bestimmte pharmakologische Wirkstoffe zu konkretisieren, von gleichartig wirkenden Arzneimitteln das günstigere zu verordnen (BSG, U. v. 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R – juris, Rd.-Nr. 49). Vor dem Hintergrund des Zwecks des Therapiehinweises, die Wirtschaftlichkeit der Ordnungsweise zu konkretisieren, erwartet daher der Vertragsarzt eine vergleichende Bewertung.

Im Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise“ wird generalisierend das wirtschaftliche Einsatzgebiet „von gegen das F-Protein des RSV gerichteten Antikörpern“ geregelt. Nach § 92 Abs. 1 Satz 1 vierter Teilsatz SGB V kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit einem vergleichbaren diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist. Denknotwendig setzt eine solch einheitliche Bewertung der Antikörper voraus, dass beiden Antikörpern die gleiche Zweckmäßigkeit zugeschrieben wird, denn sonst kann ein Wirtschaftlichkeitsvergleich sinnvollerweise nicht stattfinden, weil dann grundsätzlich das therapeutisch überlegene Präparat zu bevorzugen ist. Eine tragfähige Herleitung des G-BA zur Feststellung einer solch einheitlichen Zweckmäßigkeit, die erst einen Wirtschaftlichkeitsvergleich ermöglicht, fehlt; auch der Nachweis einer Unzweckmäßigkeit wird nicht geführt. Schließlich folgen keine Ausführungen zu einer anderen, wirtschaftlicheren Behandlungsmöglichkeit. Insofern ist § 92

Abs. 1 Satz 1 vierter Teilsatz SGB V keine ausreichende normative Grundlage des Therapiehinweises.

Gleiches gilt für § 92 Abs. 2 Satz 3, erster Teilsatz SGB V in Verbindung mit § 17 Abs. 2 Nr. 2 AM-RL. Hiernach kann der G-BA Hinweise zu einzelnen Indikationsgebieten aufnehmen, um dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel zu ermöglichen, aus denen 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. Ein entsprechender Hinweis erfordert daher ebenfalls eine pharmakologische oder therapeutische Vergleichbarkeit beider Wirkstoffe, die vorliegend ohne belastbare Daten offensichtlich unterstellt wird. Eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zu den Therapiekosten scheidet wegen der Unkenntnis der Therapiekosten von Nirsevimab aus.

Bewertung

Wie der Stellungnehmer selbst ausführt, kann der G-BA nach § 92 Absatz 2 Satz 3 SGB V Hinweise zu einzelnen Indikationsgebieten geben, um der verordnenden Ärztin bzw. dem verordnenden Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel zu ermöglichen, aus denen 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.

Wie im Stellungnahmeverfahren vorgeschlagen, wird hierfür eine zusätzliche Passage aus der Fachinformation von Nirsevimab zur begrenzten Datenlage für Nirsevimab bei sehr frühgeborenen Kindern im Therapiehinweis ergänzt.

Mit vorliegendem Therapiehinweis erhält die verordnende Ärztin bzw. der verordnenden Arzt Hinweise für welche Patientengruppen eine Verordnung von RSV-Antikörpern wirtschaftlich ist bzw. im Einzelfall sein kann. Dabei wird auf die Unterschiede zwischen den Antikörpern, die sich aus der Zulassung ergeben in hinreichender Weise hingewiesen und die Kosten im Vergleich dargestellt. Ausgehend von einer innerhalb des gemeinsamen Anwendungsgebietes therapeutisch vergleichbaren Wirkung ist eine weitergehende Differenzierung zwischen den zur Verfügung stehenden Arzneimitteln nicht erforderlich, zumal im Therapiehinweis explizit darauf hingewiesen wird, dass keine vergleichende Bewertung der RSV-Antikörper stattfindet.

Eine generelle Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung für Arzneimittelanwendungen zur Primärpräventionen, kann mit Ausnahme von Ansprüchen nach §§ 20i und j SGB V nicht angenommen werden. Diese systematische Leistungsbegrenzung des SGB V hat der G-BA bei seinen Regelungen zur wirtschaftlichen Verordnung von Arzneimitteln zur Krankenbehandlung zu beachten; eine Regelungsbefugnis zur Verschiebung dieser Grenze besteht nicht. Ausgangspunkt der Regelungen zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots bei der Anwendung von Arzneimitteln zur RSV-Prophylaxe ist also im Gegensatz zur „bloßen“ Krankheitsverhütung der Bezug zu einer konkret drohenden Krankheit, welche Behandlungsbedürftigkeit begründet (BSG, Urt. v. 28.2.1980 –8a RK 5/79, BSGE50, BSGE 50, 44; Becker/Kingreen/Welti, 8. Aufl. 2022, SGB V § 23 Rn. 7 mwN). Gegenstand der Regelungen im Therapiehinweis können demnach allein diejenigen Sachverhalte sein, die der sekundären Prävention dienen und knüpft daher an Risikofaktoren an.

Therapiehinweise sind als Instrument zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots unter Berücksichtigung der Grenzen der Leistungspflicht in der gesetzlichen Krankenversicherung anerkannt (vgl. grundlegend BSG, Urt. v. 31.05.2006 - B 6 KA 13/05 R). Demzufolge kann der G-BA ausgehend von einer insoweit hinreichenden Ermächtigung zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots über Therapiehinweise nach § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V auch indikationsbezogen den generellen Einsatz von Arzneimitteltherapien zum Gegenstand der

wirtschaftlichen Verordnung in ausgewählten Patientengruppen machen. Dies gilt umso mehr, als der G-BA mit dem Therapiehinweis vorrangig die Grenzen der Leistungspflicht in der gesetzlichen Krankenversicherung beschreibt.

5. Einwand: Es wird in die grundrechtlich geschützte Berufsfreiheit (Art 12 Grundgesetz) eingegriffen

Sanofi

Sanofi sieht, dass verordnungsregulierende Therapiehinweise (anders als Festbeträge) in die grundrechtlich geschützte Berufsfreiheit (Art. 12 Grundgesetz) des pharmazeutischen Unternehmers eingreifen (BSG, U. v. 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R – juris, Rd.-Nr. 30 f.). Daher müssen sie durch eine gesetzliche Ermächtigungsgrundlage gedeckt sein. Daran fehlt es hier.

Bewertung

Vgl. Bewertung zu Einwand 4

6. Einwand: Angaben zu Dosis und Kosten von Palivizumab sollen angepasst werden

Sanofi

Sanofi weist Sanofi auf eine fehlerhafte Kostendarstellung für Palivizumab im Therapiehinweis auf Seite 4 des Beschlusses hin.

Erstens basieren die abgebildeten Kostenspannen für die 50-mg- und 100-mg-Durchstechflaschen (DSF) Palivizumab unterschiedlichen Preisebenen.

Für die 50-mg-DSF wurden die Kosten auf Basis des Apothekeneinkaufspreises (AEP) dargestellt, bei der 100-mg-DSF basieren die Kosten auf dem Apothekenverkaufspreis (AVP). Unter alleiniger Berücksichtigung des AVP und der Verfügbarkeit verschiedener Importarzneimittel ergeben sich in Abhängigkeit des Körpergewichts folgende Kosten pro Gabe (Stand Lauer-Taxe 15.03.2023):

Gewicht des Kindes	Dosis 15 mg/kg Körpergewicht	Kosten pro Gabe
bis 3,3 kg	50 mg	697,79 € – 774,27 €
bis 6,6 kg	100 mg	1.281,92 € – 1.322,60 €
bis 10 kg	150 mg (\cong 100 mg + 50 mg)	1.979,71 € – 2.096,87 €
bis 13,3 kg	200 mg (\cong 2 \times 100 mg)	2.563,84 € – 2.645,20 €

Den nachfolgend berechneten Kosten pro Saison wird der aktuelle Stand der Kosten pro Gabe synagis

(Stand Lauer-Taxe 15.07.2023) unterstellt:

Gewicht des Kindes	Dosis 15 mg/kg Körpergewicht	Kosten pro Gabe
bis 3,3 kg	50 mg	697,32 € – 826,91 €
bis 6,6 kg	100 mg	1.305,36 € – 1.413,09 €
bis 10 kg	150 mg (\cong 100 mg + 50 mg)	2.002,68 € – 2.240,00 €
bis 13,3 kg	200 mg (\cong 2 \times 100 mg)	2.610,72 € – 2.826,18 €

Zweitens wird die Körpergewichtsentwicklung unzureichend berücksichtigt

Gemäß den im Therapiehinweis aufgeführten Kosten einer RSV-Prophylaxe mit Palivizumab für eine gesamte RSV-Saison berücksichtigt der G-BA für die Untergrenze eine 5-malige Gabe von 50 mg Palivizumab. Diese Annahme stellt allerdings nicht die tatsächliche Untergrenze der Kosten pro Saison dar, da kein Kind während der gesamten RSV-Saison die Voraussetzung für eine Gabe von 50 mg – ein Körpergewicht von bis zu 3,3 kg – erfüllt. Zur Berechnung der Kosten pro Saison muss die Entwicklung des Körpergewichts berücksichtigt werden.

Die Untergrenze der Kosten wird durch ein Kind mit dem geringsten Körpergewicht definiert. Hierbei handelt es sich um Frühgeborene mit einem GA < 29 Wochen, die zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind. Gemäß S2k-Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch RSV bei Risikokindern erhalten stationär betreute Kinder mit Indikation einer Palivizumab-Prophylaxe die erste Dosis 48–72 Stunden vor oder spätestens unmittelbar nach Entlassung²⁷. In den meisten europäischen Ländern werden Frühgeborene erst aus dem Krankenhaus entlassen, wenn sie ein Körpergewicht von etwa 1,8 kg bis 2,1 kg aufweisen⁵⁴. Zur Abschätzung der Entwicklung des Körpergewichts wird näherungsweise auf die neuen Perzentilwerte der Jahre 2007–2011 nach Voigt et al. sowie die Referenzperzentile der KiGGS-Studie verwiesen^{55,56}. Werden die Mittelwerte der dort angegebenen geschlechterspezifischen Mediane zugrunde gelegt, ergibt sich ausgehend von einem Körpergewicht von 1,8–2,1 kg bei der ersten Palivizumab-Gabe und einem monatlichen Abstand zwischen den Gaben für die Untergrenze ein Verbrauch von 2 × 50 mg und 3 × 100 mg, da die Kinder bei der dritten Gabe im Median bereits über 3,5 kg wiegen.

Zusammenfassend ergeben sich aus Sicht von Sanofi für die RSV-Prophylaxe mit Palivizumab demnach folgende Kosten auf Ebene des Apothekenverkaufspreises pro Saison:

Gewicht des Kindes	Dosis 15 mg/kg Körpergewicht	Kosten pro Gabe	Kosten pro Saison (5-malige Gabe)
Untergrenze der Kosten			
1. – 2. Gabe: bis 3,3 kg	50 mg	697,32 € – 826,91 €	5.310,72 € – 5.893,09 €
3. – 5. Gabe: > 3,3 kg bis 6,6 kg	100 mg	1.305,36 € – 1.413,09 €	
Obergrenze der Kosten			
1. – 5. Gabe: > 10 kg bis 13,3 kg	200 mg	2.610,72 € – 2.826,18 €	13.053,60 € – 14.130,90 €
Kostenberechnung auf Basis der verfügbaren Packungen; die Preisspanne ergibt sich aufgrund der Verfügbarkeit verschiedener Importarzneimittel; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischer Unternehmer wurden nicht berücksichtigt. Stand Lauer-Taxe: 15.07.2023			

Sanofi bittet den G-BA, die Kosten auf Seite 4 des Beschlusses entsprechend anzupassen.

Bewertung

Die angegebenen Preise werden unter Berücksichtigung der Stellungnahme korrigiert.

54 Aggett et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42(5):596-603.

55 URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?blob=publicationFile [Zugriff: 12.07.2023]

56 Voigt et al. Z Geburtshilfe Neonatol 2014; 218(5):210-7.

7. Einwand: Fragen zur Gültigkeit des Therapiehinweises

MSD Sharp & Dohme

Im Kontext möglicher in Zukunft zur Verfügung stehender weiterer Therapieoptionen bittet MSD um Stellungnahme, ob und inwieweit solche zukünftigen Produkte im Therapiehinweis und ggf. in den Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise durch den GBA Berücksichtigung finden werden

Bewertung

Sollte sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur RSV-Prophylaxe im Zuge weiterer zur Verfügung stehender Präparate ändern, wird der G-BA dies zum Anlass nehmen um seinen Therapiehinweis zu überprüfen und ggf. anzupassen.

Vfa

Der vfa merkt an, dass sofern die Neufassung des Therapiehinweises zugleich der Klarstellung der Erstattungsfähigkeit bei der Prävention von RSV-Erkrankungen für bestimmte Risikogruppen dienen soll, dies deutlicher hervorgehoben werden sollte. Die aktuelle Ausgestaltung des Therapiehinweises kann anderenfalls gegenteilige Effekte in der Versorgung bewirken und sich als bürokratische Barriere bei der medizinisch indizierten Anwendung in dieser hoch vulnerablen Population erweisen.

Bewertung:

Da sich der Therapiehinweis an die verordnende Ärztin bzw. den verordnenden Arzt richtet, besteht aus Sicht des G-BA kein weitergehender Klarstellungsbedarf. Konkrete Änderungen werden seitens des Stellungnehmer nicht vorgeschlagen.

8. Einwand: Mögliche Änderung in der Fachinformation von Synagis

AstraZeneca

AstraZeneca führt zur Dosierung von Palivizumab (vgl. Ausführungen des G-BA in den Tragenden Gründen, S.24) aus

In seinen Tragenden Gründen legt der G-BA in Bezug auf die Angaben zur Zulassung von Synagis® mit dem Wirkstoff Palivizumab den Stand der aktuellen Fachinformation (Stand März 2022) zu Grunde. Mit dem Schreiben vom 25. April 2023 hat AstraZeneca den G-BA darüber in Kenntnis gesetzt, dass für das Arzneimittel Synagis® mit dem Wirkstoff Palivizumab Ende Januar 2023 eine Typ-II-Variation zur Aktualisierung der Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingereicht wurde, um die Informationen zur Sicherheit auf der Grundlage von Ergebnissen weiterer Auswertungen zur Sicherheit zu aktualisieren. Mit der Variation sollen die Angaben zur maximalen Anzahl der empfohlenen Dosen in der EU SmPC (Abschnitt 4.2 und 5.1) voraussichtlich wie folgt angepasst werden.

Abschnitt 4.2 Fachinformation Synagis

„The majority of experience including the pivotal phase III clinical trials with palivizumab has been gained with 5 injections during one season (see section 5.1). Data, although limited, are available on greater than 5 doses (see sections 4.8 and 5.1), ~~therefore the benefit in terms of protection beyond 5 doses has not been established.~~“

Abschnitt 5.1 Fachinformation Synagis

„In an open label prospective trial designed to evaluate pharmacokinetics, safety, and immunogenicity after administration of 7 doses of palivizumab within a single RSV season, pharmacokinetic data indicated that adequate mean palivizumab levels were achieved in all 18 children enrolled. No reported adverse effects were considered related to palivizumab and no deaths were reported. No significant elevations of anti-palivizumab antibody titer were observed. Transient, low levels of anti-palivizumab antibody were observed in one child after the second dose of palivizumab that dropped to undetectable levels at the fifth and seventh dose.“

Wir möchten an dieser Stelle darauf hinweisen, dass der genaue Wortlaut der Änderungen der Fachinformation erst mit der CHMP Opinion bzw. der Entscheidung der Europäischen Kommission (EC Decision) final vorliegen wird, sofern der CHMP die Änderungen befürwortet. Mit einer Entscheidung ist vrsl. bis Ende des Jahres zu rechnen.

Vor dem Hintergrund eines in der Regel zyklisch ab Herbst vermehrt auftretenden Infektionsgeschehens¹⁵ bei RSV möchten wir den G-BA erneut über das anhängige EMA-Verfahren in Kenntnis setzen, da es für die Aktualisierung des Therapiehinweises des G-BA zu Palivizumab vom 19. Juni 2008, konkret für die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise, von direkter Relevanz ist.

Vorgeschlagene Änderung:

Insofern eine positive CHMP Entscheidung bzw. eine EC Decision zur o.g. Thematik vorläge, wäre der dann geltende Therapiehinweis des G-BA möglicherweise nicht mehr aktuell und müsste im Einklang mit den dann gemäß Fachinformation geltenden Empfehlungen zur Anzahl der empfohlenen Dosen von Palivizumab in Einklang gebracht werden.

Bewertung:

G-BA hat den bisherigen Satz „Gemäß Fachinformation ist der Nutzen für mehr als fünf Dosen ebenso wenig belegt wie für die Prophylaxe in einem zweiten Behandlungszyklus während einer darauf folgenden Saison.“ wie folgt angepasst: „Gemäß Fachinformation ist der Nutzen für eine Behandlung während einer darauffolgenden Saison nicht belegt.“ Diese Aussage steht auch zu den geplanten Änderungen der Fachinformation von Synagis® nicht im Widerspruch.

In den Tragenden Gründen zum Beschluss wird außerdem darauf hingewiesen, dass die Berechnung der Kosten auf dem am Häufigsten verwendeten Dosierschema von 5 Dosen basiert.

4. Wortprotokoll

Mündliche Anhörung

gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Anlage IV (Therapiehinweise) Palivizumab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 28. August 2023

von 13:00 bis 13:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Lützelberger

Herr Prof. Dr. Baranek

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH**:

Frau Dr. Solleder

Frau Mihm

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Bangert

Herr Dr. Damm

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Fabian

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)**:

Herr Prof. Dr. Tenenbaum

Herr Prof. Dr. Knuf

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich begrüße Sie zu unserer Nachmittagssitzung. Wir setzen die Anhörungen fort. Jetzt nehmen wir keine Nutzenbewertung nach AMNOG vor, sondern wir fahren mit der Anhörung zur Neufassung des Therapiehinweises zu Palivizumab unter Berücksichtigung von Nirsevimab fort.

Wir haben eine Neufassung des Therapiehinweises zur Stellungnahme gestellt, die zum einen Nirsevimab berücksichtigt und zum anderen eine Zusammenfassung zum Respiratorischen-Synzytial-Virus-Antikörper enthält.

Wir haben im Therapiehinweis die aufgeführten Risikogruppen für den schweren Verlauf einer RSV-Infektion mit Blick auf eine allgemeine Regelung zur präventiven Gabe von RSV-Antikörpern bei Kindern überprüft und neugefasst.

Wir haben Risikogruppen definiert:

Eine Gruppe umfasst Kinder bis zum Alter von 24 Monaten – hier mit unterschiedlichen Positionierungen im Stellungnahmeverfahren –, die aufgrund einer bronchopulmonalen Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigt haben, sowie Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern. Eine weitere Position – unter C nachzulesen – sieht eine zusätzliche Nennung von Kindern mit schwerer Immunsuppression oder schwerem angeborenem Immundefekt vor.

Eine weitere Gruppe umfasst Kinder, die bei Beginn der RSV-Saison im Alter von bis zu sechs Monaten sind, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 29. Schwangerschaftswoche geboren wurden oder die als Frühgeborene ab der vollendeten 29. Schwangerschaftswoche bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche geboren wurden – hier aber nur nach individueller Abwägung weiterer Risikofaktoren.

Wir haben eine Öffnungsklausel für Einzelfälle bei Kindern mit vergleichbarem Risiko für einen schweren Infektionsverlauf – hier wäre dann jeweils eine Begründung in der Patientenakte erforderlich – zu beraten.

Wir haben zu diesem Beschlussentwurf von AstraZeneca und von Sanofi-Aventis Stellungnahmen erhalten, die ja beide unmittelbar in verschiedenen Konstellationen betroffen sind. Es liegt uns eine Stellungnahme von MSD SHARP & DOME vor. Außerdem haben sich die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller geäußert.

Die Hauptargumente in den Stellungnahmen sind, dass zum einen nicht alle Risikogruppen für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion berücksichtigt würden. Insbesondere fehlten Frühgeborene ab der vollendeten 29. Schwangerschaftswoche ohne weitere Risikofaktoren sowie Kinder mit Trisomie 21, mit Lungenerkrankungen wie zystischer Fibrose oder neuromuskulären Erkrankungen und Immunschwäche.

Es wird im Allgemeinen darauf hingewiesen, dass alle Kinder von einer Nirsevimab-Gabe profitieren könnten. Es wird ausgeführt, der Therapiehinweis führe zu einer unrechtmäßigen Verordnungseinschränkung. Er führe zu einer Doppelregulierung mit Blick auf das Verfahren nach § 35 a SGB V. Es wird auf mögliche STIKO-Empfehlungen hingewiesen und darauf, dass Widersprüche mit einer solchen zu vermeiden seien. Außerdem wird vorgetragen, dass aus Leitlinien zu Palivizumab keine Empfehlungen für Nirsevimab ableitbar seien, dass Palivizumab und Nirsevimab fälschlicherweise gleichgesetzt würden und in die grundrechtlich geschützte Berufsfreiheit – Artikel 12 des Grundgesetzes – durch diesen Therapiehinweis eingegriffen werde. Schließlich wird noch darauf hingewiesen, dass eine mögliche Änderung der Fachinformation zu Palivizumab bevorstehe. Das ist im Wesentlichen das, was vorgetragen worden ist.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir heute wieder Wortprotokoll führen. Für AstraZeneca sind Herr Lützelberger und Herr Professor Dr. Baranek anwesend. Für Sanofi sind Herr Dr. Bangert und Herr Damm zugeschaltet. Für MSD sind Frau Dr. Solleder und Frau Mihm anwesend. Für den vfa sind Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Fabian anwesend. Für die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie sind Herr Professor Dr. Tenenbaum und Herr Professor Dr. Knuf zugeschaltet. Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst die Vertreter von AstraZeneca und Sanofi bitten, die ja beide unmittelbar betroffen sind, vielleicht noch einmal kurz – ich habe die Einwendungen ja eben einmal vorgetragen – Ihre speziellen Gesichtspunkte vorzutragen, und dann würden wir in die Frage- und Antwortrunde einsteigen.

Beginnen wir mit Sanofi. Wer macht das für Sanofi?

Herr Dr. Damm (Sanofi): Das würde ich tun.

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

Herr Dr. Damm (Sanofi): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Zunächst möchte ich alle Anwesenden begrüßen und mich für die Gelegenheit, diese kurze Einführung zu geben, bedanken. Mein Name ist Oliver Damm. Ich vertrete hier Sanofi als HEOR-Lead; mein Kollege Dr. Mathieu Bangert aus der Medizin ist ebenfalls da.

Wir hatten uns tatsächlich sowohl über den Inhalt als auch über den Zeitpunkt der Aktualisierung dieses Therapiehinweises gewundert, da Nirsevimab ohnehin zeitnah einem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung unterzogen wird und Feststellungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise dann auch Gegenstand dieses Nutzenbewertungsbeschlusses werden. Somit würde Nirsevimab, wie eben auch schon angedeutet, einer gesetzlich nicht vorgesehenen Doppelbewertung unterzogen. Nach unserer Auffassung ist hier das Nutzenbewertungsverfahren das eindeutig speziellere und damit einzig einschlägige Verfahren. Dies unterstreicht auch die Verfahrensordnung des G-BA; denn hiernach sind Verordnungsausschlüsse und Einschränkungen nur zulässig, „wenn die Wirtschaftlichkeit nicht durch einen Festbetrag ... oder durch die Vereinbarung eines Erstattungsbetrages ... hergestellt werden kann“. Selbst wenn man dennoch die Notwendigkeit einer Neufassung des Therapiehinweises sähe, müsste dieser Hintergrund – das ist er bislang noch nicht für diese Aspekte – auch tatsächlich anders gefasst sein.

Zur Vermeidung späterer Missverständnisse möchte ich auch kurz folgende Besonderheit bezüglich des heute diskutierten Anwendungsgebiets, der RSV-Prophylaxe, festhalten: Grundsätzlich profitieren alle Säuglinge in hohem Maße von einer RSV-Immunsierung durch Nirsevimab; aber in diesem Verfahren geht es nur um die Population, für die gemäß G-BA eine Krankenbehandlung im Rahmen einer Sekundärprophylaxe angezeigt ist, also um Säuglinge mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf.

Davon abzugrenzen ist die Population ohne dezidierte Risikofaktoren, für die der Einsatz von Nirsevimab eine Primärprävention darstellt und dementsprechend dann auch die Ständige Impfkommission zuständig ist. Eine solche Differenzierung der Population ist essenziell und sollte in einem möglichen Therapiehinweis auch explizit erwähnt werden.

Für die Bewertung dieses sekundärprophylaktischen Einsatzes ist unserer Auffassung nach gesetzlich primär die Nutzenbewertung vorgesehen. In einer weiteren, aus unserer Sicht nicht notwendigen Regulierung mittels Therapiehinweis wären dann aber wenigstens die folgenden Aspekte zu würdigen und zu berücksichtigen:

Erstens. Die Gleichstellung von Nirsevimab und Palivizumab im Therapiehinweis, obwohl sich beide Antikörper hinsichtlich der Studienlage, des Zulassungstextes und auch ihrer

Pharmakokinetik unterscheiden, ist nicht sachgerecht. Insbesondere für den Zulassungstext ist anzumerken, dass die Anwendung von Nirsevimab von regulatorischer Seite aus bei allen Neugeborenen und Säuglingen vor der ersten RSV-Saison reduziert ist. Dies beinhaltet frühgeborene Säuglinge unabhängig ihres Alters zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison.

Zweitens. Das methodische Vorgehen im Therapiehinweis zur Identifikation relevanter Risikofaktoren für einen schweren Verlauf ist für die dort aufgeworfene Fragestellung auch nicht sachgerecht. Es handelt sich um einen Zirkelschluss, wenn die implizit oder explizit auf einen Wirkstoff mit hohen Kosten durchgeschnittenen Empfehlungen aus Leitlinien, in diesem Fall zu Palivizumab, zur wirkstoffunabhängigen Bewertung von Risikofaktoren herangezogen werden.

Dadurch ergibt sich drittens, dass durch dieses Vorgehen aus unserer Sicht insbesondere die Relevanz des alleinigen Risikofaktors, der Frühgeburtlichkeit, deutlich unterschätzt wird, obwohl dessen Bedeutung durch zahlreiche Untersuchungen und Publikationen belegt ist.

Zusammenfassend gesagt: Wir sehen es daher als nicht sachgerecht an, die für Palivizumab geltenden Empfehlungen ohne notwendige Differenzierung auf Nirsevimab zu übertragen. Inzwischen ist zudem der Preis für Nirsevimab als Sekundärprophylaxe sichtbar und den meisten hier Anwesenden vermutlich bekannt. Der Preis pro Fertigspritze, der aufgrund der einmaligen Injektion auch den Kosten pro Saison von Nirsevimab entspricht, ist im Vergleich zu den sachgerechten Jahrestherapiekosten von Palivizumab um mindestens den Faktor 4 geringer. Wir sprechen hier also auch im Hinblick auf die reine Wirtschaftlichkeit von ganz anderen Größenordnungen beim Vergleich der beiden Präparate. Damit ist Nirsevimab eindeutig die wirtschaftlichere Verordnungsalternative.

Schließlich möchte ich betonen, dass es natürlich wichtig ist, der Ärzteschaft Klarheit darüber zu vermitteln, für welche Population Kosten – Stichwort Sekundärprophylaxe – erstattungsfähig sind. Der Therapiehinweis muss dann auf den aktuellen Erkenntnissen zu Risikofaktoren und zur Wirtschaftlichkeit fußen. Dies bedeutet auch die Berücksichtigung der wissenschaftlichen Literatur, die explizit die Frühgeburtlichkeit als eigenständigen Risikofaktor identifiziert.

Ich danke Ihnen für die Aufmerksamkeit und freue mich auf den folgenden Austausch. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Damm. – Ich würde als Nächstes AstraZeneca die Möglichkeit geben, einzuführen. Danach hätte ich eine Frage an die DGPI. Wer spricht für Astra?

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Das mache ich, Uwe Lützelberger.

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

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Anwesende! Danke für die Möglichkeit, hier auch noch einmal Stellung zu beziehen. Mein Name ist Uwe Lützelberger aus dem Bereich Pricing & Market Access von AstraZeneca, und begleitet werde ich von Herrn Professor Dr. Baranek, der uns medizinseitig vertreten wird.

Vorneweg sei einmal gesagt, dass AstraZeneca hier in der Rolle des Zulassungsinhabers und örtlichen Vertreters für das Arzneimittel Synagis mit dem Wirkstoff Palivizumab Stellung genommen hat. Das andere in Rede stehende Arzneimittel, Beyfortus, mit dem Wirkstoff Nirsevimab, ist zwar eine gemeinsame Entwicklung von AstraZeneca und Sanofi; die Vermarktungsrechte und die Vertriebsrechte in Deutschland liegen jedoch ausschließlich bei Sanofi. Insofern bitten wir Sie, etwaige Fragen zu Nirsevimab an die Kollegen von Sanofi zu richten.

Nun zum Inhaltlichen: Der Therapiehinweis, der jetzt geändert werden soll, bezog sich bislang nur auf den Wirkstoff Palivizumab. Die darin enthaltenen Empfehlungen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Palivizumab haben sich mit dem Entwurf, abgesehen

von einigen kleineren Aktualisierungen, im Wesentlichen nicht geändert und führen somit im Prinzip den bisherigen Status quo fort. Diesbezüglich wird der Entwurf unsererseits auch nicht beanstandet.

Wir haben dennoch in einem Punkt kritisch zum vorliegenden Entwurf Stellung genommen, da unseres Erachtens die im Entwurf zusammengefasste Evidenzgrundlage nicht vollständig dargelegt ist. Was meine ich damit? Da sich die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise in diesem Entwurf nun gleichermaßen auf beide Wirkstoffe beziehen, entsteht der Eindruck, dass beide Wirkstoffe für die verschiedenen Subpopulationen mit überlappendem zugelassenen Anwendungsgebiet auch gleichermaßen geeignet und somit austauschbar seien.

Wir sind jedoch der Auffassung, dass auch nach der Markteinführung des Arzneimittels Beyfortus mit dem Wirkstoff Nirsevimab trotz dessen breiten zugelassenen Anwendungsgebiets beide Wirkstoffe ihren spezifischen differenzialtherapeutischen Stellenwert für bestimmte Subpopulationen haben werden.

So liegt namentlich für den Wirkstoff Palivizumab eine deutlich umfangreichere und robuste Datengrundlage für die Hochrisikogruppe der extrem Frühgeborenen, das heißt der Säuglinge mit einem Gestationsalter von weniger als 29 Wochen, vor als für den Wirkstoff Nirsevimab. Hingegen wurde Nirsevimab in den zulassungsbegründenden Studien überwiegend an reiferen Neugeborenen, an Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von mehr als 29 Wochen sowie an einem kleineren Kollektiv herzkranker Reifgeborener untersucht. Entsprechend sollte auch im Therapiehinweis die Evidenz so differenziert beschrieben werden, dass die unterschiedlichen Schwerpunktsetzungen in den Studien sichtbar werden. Wir haben positiv zur Kenntnis genommen, dass die Beschreibung der Studienevidenz für die beiden Wirkstoffe im Entwurf des Therapiehinweises eng an die Ausführungen in den beiden Fachinformationen angelehnt und insofern natürlich inhaltlich korrekt ist. Allerdings wurde der zusätzliche Hinweis im Abschnitt 4.2 der Fachinformation zu Beyfortus, wonach für die vorgenannte Gruppe der extrem Frühgeborenen für Nirsevimab nur begrenzte Daten vorliegen, bisher nicht aufgenommen.

Wir schlagen deshalb vor, den Therapiehinweis wenigstens um diesen Hinweis aus der amtlichen Fachinformation für Nirsevimab zu vervollständigen. Dies stünde unseres Erachtens auch nicht im Widerspruch dazu, dass eine vergleichende Bewertung der RSV-Antikörper untereinander nicht Gegenstand dieses Therapiehinweises ist. Uns erscheint dies angebracht, um den Adressaten des Therapiehinweises, also den Ärztinnen und den Ärzten, eine informierte differenzialtherapeutische Abwägung und eine wirtschaftliche Verordnung unter Berücksichtigung der Zulassungen beider Arzneimittel zu ermöglichen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Lützelberger. – Meine erste Frage – genauer gesagt: es ist eine Frage mit drei Unterfragen – geht an Herrn Professor Tenenbaum und Herrn Professor Knuf. Wir haben gerade gehört, dass gegen den Therapiehinweis eingewandt wird, dass es hier eine Differenzierung bei den Früh- und Unreifgeborenen gibt und – so zumindest die Auffassung eines pharmazeutischen Unternehmers hier – eine Einbeziehung aller Frühgeborenen, ohne jedwede Differenzierung, ohne weitere Risikofaktoren ab einer bestimmten Schwangerschaftswoche, gefordert wird. Wie sehen Sie dies?

Was sagen Sie zu dem Hinweis, den Herr Lützelberger gerade gegeben hat, dass es aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen, die den jeweiligen Zulassungen zugrunde liegen, einen spezifischen Stellenwert beider Wirkstoffe in der Therapie gibt, bezogen auf die Kohorte der extrem Frühgeborenen und der zwar früh, aber dann doch nach der 29. SSW geborenen Gruppe? Gibt es hier aus Ihrer Sicht Unterschiede, die relevant sind und die eine

Gleichsetzung im Therapiehinweis möglicherweise als problematisch erscheinen lassen könnten?

Der dritte Teil meiner Frage – auch das ist angesprochen worden – betrifft die Trisomie-21-Kinder, die ja häufig mit Herzfehler geboren werden: Gibt es nach Ihren Erkenntnissen auch andere Organfehlbildungen oder gestörte Körperfunktion bei diesen Kindern, die das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf nach RSV-Infektion erhöhen?

Das wären die drei Punkte, die ich gerne zuerst diskutieren wollte. Wer kann mir dazu Erhellung verschaffen? - Herr Tenenbaum, ich sehe, Sie möchten antworten.

Herr Prof. Dr. Tenenbaum (DGPI): Ich denke, wir werden dazu beide gut kommentieren können. Vielleicht starte ich mal. Wir von den Fachgesellschaften haben uns entsprechend dem AWMF-Leitlinienprozess – das haben wir in unserer Stellungnahme auch aufgeführt – gerade mit einer Aktualisierung der bestehenden Empfehlung der Medikation für Risikofrühgeborene beschäftigt. Dieser Aktualisierungsprozess dauert leider noch bis zum 6. September; sonst hätten wir Ihnen in der Stellungnahme auch die entsprechende Leitlinie zugesandt. Diese muss aber von den beteiligten Vorständen noch konsentiert werden; danach können wir hoffentlich die finale Version herumschicken.

Wir haben darin im Zuge des Zulassungsverfahrens von Nirsevimab auch zu diesem Medikament im Hinblick auf Frühgeborene mit Risikofaktoren noch einmal Stellung bezogen und natürlich dementsprechend auch die Zulassungskriterien bzw. Zulassungsaspekte mit einfließen lassen. Inhaltlich ist es so, dass wir als Fachgesellschaften uns ja in den letzten Jahren primär mit den Risikofrühgeborenen beschäftigt haben, weil es dort die stärkste Evidenz gab. Der Schutz vor einer RSV-Infektion bei diesen Risikofrühgeborenen war in den letzten Jahren erklärtes Ziel und sollte es auch nach wie vor sein.

Zusätzlich sehen wir aber natürlich, dass gut 70 Prozent der hospitalisierten RSV-Fälle eben gesunde Frühgeborene sind. Daraus hat sich sozusagen die Forschungssituation ergeben, dass sich verschiedene Impfstoffhersteller mit der Frage beschäftigt haben, wie gut man mit Antikörpern bzw. neuartigen Antikörpern hier die Hospitalisierungsrate bzw. die Erkrankungsrate verringern kann. Es ist nun so, dass mit Nirsevimab in den letzten Jahren zwei, drei große Studien gelaufen sind, die eben vor allen Dingen mit gesunden reifen Neugeborenen, aber auch mit Frühgeborenen durchgeführt worden sind, und eben diese eigentliche Risikopopulation, die wir in der bisherigen Leitlinie im Fokus hatten, darin nicht so stark repräsentiert ist.

Das ist nun insbesondere im Zusammenhang mit der zweiten Unterfrage, die Sie gestellt haben, in gewisser Weise problematisch. Wir denken schon, dass die Gabe dieses Medikaments auch für die Risikogruppen erwogen werden kann. Die Population ist aber eben nicht so gut untersucht worden wie bei Palivizumab. Das heißt nicht, dass wir erwarten würden, dass die Wirksamkeit oder das Sicherheitsprofil deutlich schlechter ist – zugelassen ist es ja auch, obwohl diese Population in den Studien sehr klein war –; aber es ist eben nicht ganz vergleichbar. Daher – das würden wir auch sagen – bedarf es da, gerade wenn man es in der Breite empfehlen möchte, auf jeden Fall des Ansatzes einer STIKO-Empfehlung. Es ist ja jetzt auch noch ein zweiter Impfstoff zugelassen. Eine dritte Firma, MSC, hat auch noch etwas in der Pipeline, was eben unter verschiedenen Aspekten das Neugeborene schützen soll. Da die Nutzen-Risiko-Bewertung eben ein doch sehr anspruchsvoller Prozess ist, würden wir das in der Leitlinien-Situation natürlich nicht einfach so nebenher erledigen können, sondern es bedarf schon einer fundierten Ressource. Wir haben das mit Kollegen aus der STIKO entsprechend diskutiert; sie sehen das genauso. Die STIKO hatten wir als Gast auch bei der aktuellen Leitlinien-Kommission dabei; die sind da sozusagen mit im Boot.

Ich komme zu Ihrer dritten Unterfrage und den Trisomie-21-Patienten: Das ist durchaus eine wichtige Risikogruppe, die wir auch in der Leitlinie bisher berücksichtigt haben; das steht auch so in der revidierten bzw. aktualisierten Fassung. Trisomie-21-Patienten haben nicht

nur aufgrund der Herzfehlersituation, sondern insgesamt eine scheinbar erhöhte Suszeptibilität für eine schwere RSV-Infektion. Dementsprechend macht es natürlich Sinn, auch diese Gruppe wie auch andere Risikogruppen – neurologische Patienten und Patienten mit Immundefekt – in diese Empfehlung einzuschließen. Da gibt es aber bei unterschiedlichen Schweregraden entsprechende Empfehlungen – Stichwort sollte, soll usw. –; darauf möchte ich jetzt im Detail für die einzelnen Risikogruppen nicht eingehen, das haben wir entsprechend formuliert. Die Hauptkriterien haben Sie schon erwähnt. Ich weiß nicht, ob Herr Knuf zu dem, was ich gesagt habe, noch entsprechend ergänzen möchte?

Herr Prof. Dr. Knuf (DGPI): Ja, vielleicht zwei Sätze. – Zunächst einmal: Entschuldigung, dass meine Kamera nicht funktioniert; die Firewall der Klinik ist sehr aktiv. Ich höre aber alles und sehe auch alles.

In Bezug auf die Trisomie-21-Kinder möchte ich ergänzen: Sie sind nicht nur aufgrund der immunologischen Situation und etwaigen Herzfehlern – nicht alle haben angeborene Herzfehler – gefährdet, sondern auch die anatomische Situation aufgrund des Syndroms ist einfach sehr prädisponierend für Atemwegsinfektionen. Das ist im Übrigen – das sei an dieser Stelle gesagt – auch bei anderen Patientinnen und Patienten der Fall – da will ich CHARGE-Assoziationen, Crouzon und andere nennen –, die eben genauso gefährdet sind – das gilt auch für den neurologisch-neuropädiatrischen Bereich – und die wir nicht ganz im Fokus haben.

Ich möchte unterstreichen, was Herr Tenenbaum ausgeführt hat. Wir sind seitens der DGPI nach Sichtung der Daten der Überzeugung, dass Palivizumab natürlich ein Einsatzgebiet mit klarer Zuordnung bei den Frühgeborenen und Risikoneugeborenen hat. Bei Nirsevimab ist das deutlich breiter. Herr Tenenbaum hat gesagt, dass die Datenlage für die Frühgeborenen, je jünger und unreifer sie sind, deutlich geringer ist als bei Palivizumab – nach vielen Jahren, um nicht zu sagen Jahrzehnten des Einsatzes. Dennoch ist das, was vorliegt, nicht nichts, sodass wir in unserer Stellungnahme nicht geschrieben haben: „Kann nicht angewendet werden“, sondern wir vertreten die Auffassung, dass man das erwägen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knuf und Herr Professor Tenenbaum. – Ich frage jetzt mal in Richtung vfa: Herr Rasch, haben Sie noch Gesichtspunkte, die über die Hinweise der beiden pharmazeutischen Unternehmer hinausgehen? Dann würde ich auch diese jetzt vor die Klammer ziehen, und dann würden wir in die Frage- und Antwortrunde einsteigen.

Herr Dr. Rasch (vfa): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich will das, was der Hersteller gesagt hat, tatsächlich unterstreichen und unterstützen. Für mich ist es heute tatsächlich ein Novum. Ich bin zum ersten Mal in einer Anhörung zu einem Therapiehinweis. Das ist aus einem nachvollziehbaren Grund so; denn der G-BA hat in den letzten Jahren Therapiehinweise zu AMNOG-Präparaten eben noch nie beschlossen. Es hat auch uns entsprechend überrascht, dass hier tatsächlich im Vorgriff eines AMNOG-Verfahrens eine Neufassung eines Therapiehinweises erfolgen soll, letztlich mit der daraus folgenden Begründung einer vorab nicht absehbar herstellbaren Wirtschaftlichkeit, und zwar noch vor dem Abschluss des AMNOG-Verfahrens, und das sehen wir wie die beiden Hersteller ebenso kritisch und als nicht zulässig an. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Rasch. – Dann kommen wir jetzt zu den Fragen der Patientenvertretung sowie der „Bänke“. Wer möchte? – Die GKV hat keine weiteren Fragen. Frau Aenderl von der DKG hat das Wort, bitte.

Frau Dr. Aenderl (DKG): Ja, ich hätte eine Frage an die DGPI. – Wenn wir diese Grenze, von der an wir hier Nirsevimab aufführen wollen, jetzt doch ziehen wollen, wo würden Sie diese genau ziehen, bei welcher Frühgeburtlichkeit, bei welchem Alter der Neugeborenen? Und

wäre das dann auch konkret Ihre Empfehlung bei Fällen ohne Risikofaktoren? Könnten Sie uns da vielleicht noch mal eine Hausnummer nennen und sagen, bei welcher Woche Sie den Cut machen würden?

Herr Prof. Dr. Tenenbaum (DGPI): Es würde jetzt, glaube ich, wohl zu weit führen, das alles zu benennen. Die entscheidenden Krankheitsbilder hat Herr Professor Hecken am Anfang schon erwähnt. Wir haben das natürlich in unserer Stellungnahme ausführlich kommentiert. Das heißt letztendlich: Die Empfehlung beruht wissenschaftlich-fachlich auf der bisherigen Datenlage bezüglich Palivizumab und Nirsevimab. Da würden wir eben auch den Schwerpunkt sehen. Das Medikament Nirsevimab ist ja einfach viel breiter zugelassen bzw. bietet eine breitere Anwendung als das Palivizumab. Es kann – ob das jetzt in drei, sechs oder in zwölf Monaten ist – eine entsprechende STIKO-Empfehlung geben, die dann besagt: Laut Nutzen-Risiko-Bewertung und aufgrund der Datenlage versprechen wir uns von dem Medikament oder zum Beispiel von dem neuen Medikament von Pfizer viel, sodass wir die maternale Impfung auch im Zuge dessen mit der aktiven Immunisierung in dieses Paket mit einschnüren, sodass wir zum Schutz vor RSV-Infektionen in dieser vulnerablen Phase, in den ersten sechs bis zwölf Monaten, eine Impfung, sei es jetzt eine aktive oder eine passive Immunisierung, empfehlen. Dann ist das ohnehin offen. Momentan haben wir aber diese ganz ausführliche Bewertung durch die Ständige Impfkommission nicht.

Wir von der DGPI denken, dass das Medikament grundsätzlich ein sehr gutes Potenzial hat. Das hilft aber in der Situation nichts. Wir denken, dass es ganz anders aufgezogen werden muss. Die Situation hinsichtlich der Risikogruppen besteht schon seit vielen Jahren. Es gibt auch eine entsprechende Fachempfehlung von unserer Fachgesellschaft, die von Neonatologen, Kinderkardiologen und auch Neuropädiatern, also einer großen Gruppe, unterstützt wird. Im Zusammenhang mit den aufgeführten Empfehlungen, die wir Ihnen allen im Nachgang gerne zukommen lassen, denken wir, dass es erwogen werden kann, die Kosten durchaus zu tragen. Diese werden ja, wie es aussieht, auf jeden Fall geringer ausfallen als die Kosten von Palivizumab.

Von daher bleibt es jetzt wahrscheinlich diesen Winter dem Behandler überlassen, ob er sich dafür entscheidet, weiter klassisch Palivizumab zu geben oder Nirsevimab; denn wir können es ja nicht vorschreiben, dafür fehlen uns als Fachgesellschaft eigentlich die Instrumente, um das so klar zu benennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Tenenbaum. – Herr Knuf, haben Sie Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Knuf (DGPI): Kurz, einen Satz. Wir haben seitens der DGPI keine Vorstellung hinsichtlich einer Kategorisierung, was einzelne Indikationsgruppen angeht, sondern wir sehen die Möglichkeit – wie Herr Tenenbaum ausgeführt hat: „soll, sollte, kann“ –, zu erwägen. Das hat mit der Quantität der vorhandenen Datenlage zu tun. Wir wünschen uns eine übergeordnete Empfehlung der STIKO sehr und wollen einer Leitlinien-Aussage nicht vorgreifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt frage ich Frau Aenderl: Ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Aenderl (DKG): Ja. Ich glaube, das zeigt noch mal ganz klar, wie schwierig diese Entscheidungsfindung hier ist. Mit der STIKO-Empfehlung können wir nicht sofort rechnen, sodass es jetzt angesichts der nächsten RSV-Welle, die ja kommen wird, nicht einfach für uns wird, hier eine adäquate Entscheidung zu treffen. – Danke für diese Ausführungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich Frau Goldbach gemeldet.

Frau Goldbach: Vielen Dank. – Ich hätte noch mal eine kurze Rückfrage an Professor Knuf. Einiges ist jetzt zwar schon beantwortet. Aber vor dem Hintergrund, dass bei 60 Prozent, Sie sagten ja bei 70 Prozent der schweren Verläufe keine Indikation gemäß der Zulassung bei Palivizumab besteht, hatte ich mich ein bisschen gewundert, dass Sie in der Stellungnahme

sagen, dass für Hochrisikopatienten mit Palivizumab ein bewährtes Präparat zur Verfügung steht. Aber wir sehen ja, dass 60 bis 70 Prozent dadurch eben nicht abgedeckt sind. Sie sagten gerade in Ihrer Ausführung, dass zum Beispiel das Thema der Neuropädiatrie nicht ganz so in Ihrem Fokus stehe. In der aktuellen Leitlinie wird auf Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen nicht speziell eingegangen. Meine Frage ist: Wird die neue Leitlinie das künftig mit abdecken? Auch Mukoviszidose ist in der aktuellen Leitlinie, glaube ich, nicht so involviert. Deswegen stelle ich da die Rückfrage: Was meinten Sie mit „nicht ganz im Fokus“?

Herr Prof. Dr. Knuf (DGPI): Das war gerade eine persönliche Bemerkung und spiegelt die Diskussionen im DGPI-Vorstand wider. Wir sind bei der Diskussion zu Leitlinien, wenn Sie den DGPI-Vorstand und die Leitlinienkommission betrachten, ja nicht deckungsgleich unterwegs; da gibt es Schnittmengen, aber eben keine Deckungsgleichheit. Die Leitlinie muss sich ganz klar an der vorliegenden Datenlage orientieren und kann im Prinzip kategorisierte Empfehlungen anhand der Datenlage vornehmen – so wie in der Vergangenheit auch. Es wird Stellung bezogen zu einzelnen Indikationsgruppen, allerdings immer vor dem Hintergrund der verfügbaren Daten. Wenn Sie jetzt Mukoviszidose ansprechen, dann müssen wir sagen: Es gibt keine größeren Kollektive von Patientinnen und Patienten, die untersucht worden sind. Insofern kann man nur Analogieschlüsse ziehen.

Herr Prof. Dr. Tenenbaum (DGPI): Bei Mukoviszidose-Patienten – Sie haben sie gerade exemplarisch genannt – gibt es tatsächlich eher Daten, dass die Gabe von Palivizumab keinen günstigeren Verlauf bringt, sondern vielleicht sogar eher nachteilig ist. Das sind natürlich sehr, sehr kleine Gruppen, die da untersucht worden sind. Das ist auch nicht Teil der Hauptfragestellung. Deswegen ist es sehr schwierig. Grundsätzlich würden wir denken, dass es, wenn Nirsevimab für alle Patienten irgendwann empfohlen werden würde, durchaus eher sinnvoll wäre.

Ich möchte vielleicht noch einmal Folgendes vor Augen führen: Als vor mehr als zehn Jahren diese Empfehlung zu Palivizumab für die Risikofrühgeborenen gegeben wurde, hat man natürlich geschaut, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für ein Risikokind ist, schwer an RSV zu erkranken und hospitalisiert zu werden. Die Wahrscheinlichkeit ist für diese Kinder natürlich prozentual viel höher als für die anderen Kindern. Das heißt aber nicht, dass die Wahrscheinlichkeit bei weniger risikobehafteten Kindern oder auch bei gesunden Kindern nicht vorhanden wäre. Die Fachgesellschaften und auch die entsprechenden Institutionen müssen sich aber mit Blick auf das Verhältnis zum Gesamtkollektiv mit der Frage beschäftigen, was wir uns als Prävention leisten können und was wir auch umsetzen können; denn hätten wir alle Reifgeborenen der letzten zehn Jahre, ich sage mal, mit fünf Injektionen versorgen wollen, wäre das sowohl Manpower-mäßig als auch kostentechnisch gar nicht umsetzbar gewesen. Wenn es aber eine Alternative gibt, die deutlich einfacher umzusetzen ist und das Hauptziel, die Erkrankung bzw. die Hospitalisierung zu verhindern, effektiv erfüllt, dann muss man den Sachverhalt auch neu bewerten. An diesem Punkt sind wir jetzt, und wir werden natürlich weiter wissenschaftliche Daten sammeln, um zu gucken, ob sich das dann auch über die nächsten Monate bewahrheitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Tenenbaum; herzlichen Dank, Herr Professor Knuf. – Frau Goldbach, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Goldbach: Ja. Vielen Dank. Ich glaube, das zeigt die unterschiedlichen Einsatzgebiete von Palivizumab und Nirsevimab ganz gut. – Vielen Dank dafür.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Frau Zaulig von der Deutschen Krankenhausgesellschaft.

Frau Zaulig (DKG): Guten Tag! Ich habe eine Frage an Herrn Tenenbaum oder auch an Herrn Knuf; vielleicht kann auch der pU dazu noch etwas sagen. Und zwar sagte Herr Tenenbaum, dass rund 70 Prozent der hospitalisierten RSV-Fälle gesunde Frühgeborene sind. Können Sie da vielleicht auch eine Einschätzung geben, wie hoch der Anteil der hospitalisierten RSV-Fälle von immunsupprimierten Patienten bzw. Patienten mit angeborenem Immundefekt ist?

Herr Prof. Dr. Tenenbaum (DGPI): Vielleicht habe ich es falsch gesagt. 70 Prozent sind Gesundgeborene; das müssen nicht Frühgeborene sein, sondern das sind eben auch Reifgeborene. Die meisten, die hier im Winter so zur Tür hereinkommen, sind eigentlich ganz normale neugeborene Kinder, und das andere sind diejenigen, die einer Risikogruppe angehören.

Tatsächlich müsste ich da jetzt noch mal genauer in die Literatur schauen, um sagen zu können, wie hoch der Anteil der Patienten mit Immundefekten ist, die hier mit einer schweren RSV-Infektion sozusagen aufschlagen. Das ist sicherlich ein geringerer Teil.

Ich sage es mal so: Das ist so wie mit allen Patienten, die eine schwere Immundefizienz haben. Diejenigen, die so schwer krank sind, dass sie schwere bakterielle Infektionen haben, bekommen ohnehin möglicherweise die sogenannten Immunglobuline zusätzlich; andere sind so dazwischen. Graduell zu unterscheiden, je nachdem, wie schwer die Patienten betroffen sind, ist in der Praxis bei niedriger Fallzahl schwierig. Da muss man bei der Entscheidung, ob man es gibt oder nicht, natürlich auch einen gewissen Pragmatismus anwenden. Aber von der Studienlage her ist das durchaus eine Gruppe, die man eben erwägen kann; sie wird auch in der aktuellen Leitlinie als Risikogruppe mit aufgenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tenenbaum. – Herr Professor Knuf, haben Sie eine Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Knuf (DGPI): Also die Zahl von 70 Prozent kommt aus amerikanischen Daten, aber auch aus Beobachtungen hier in Deutschland. Das heißt folglich, circa 30 Prozent sind chronisch krank, und da sind ganz, ganz überwiegend die Frühgeborenen zu nennen. Für viele Indikationen, die breit gefächert sind, liegen die Zahlen im einstelligen Prozentbereich; also rein zahlenmäßig sind das sehr wenige.

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

Frau Zaulig (DKG): Ja. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, bitte! – Ich sehe keine. Gibt es noch Anmerkungen der pharmazeutischen Unternehmer, des vfa oder der klinischen Experten?

Herr Prof. Dr. Tenenbaum (DGPI): Ich denke, dass es auf jeden Fall wichtig ist, eine Entscheidung diesbezüglich zeitnah zu treffen; denn die Niedergelassenen richten regelmäßig Anfragen an uns als Fachgesellschaften, wie nun im Winter zu verfahren sei. Ich denke, dass eine Klärung entsprechend wichtig ist. Es ist auf jeden Fall gut, das jetzt zu beraten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tenenbaum. – Es hat sich noch Herr Dr. Bangert von Sanofi gemeldet.

Herr Dr. Bangert (Sanofi): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Vielen Dank an die Herren Professoren Knuf und Tenenbaum und für die umfangreiche Diskussion.

Wir wollten ein paar Kommentare zu der Datenlage abgeben. Wir haben die Einschätzungen gehört. Wir selbst sehen unsere Datenlage für ein Präparat, das gerade erst auf den Markt gekommen ist, als umfangreich an; wir haben hier für so ein junges Produkt eine Impfstoff-ähnliche Datenlage.

Es wurde auch sehr deutlich gesagt: Der Impfstoff wurde für alle Säuglinge konzipiert, um auch als Routineimpfung angewendet zu werden, und ist für die breite Population indiziert. Alle Säuglinge sind in den Studienlagen abgedeckt. Bis dato haben wir mehr als 7.000 immunisierte Säuglinge in Studiendaten belegt. In der MEDLEY-Studie machen die extrem Frühgeborenen fast 22 Prozent der gesamten Studienpopulation aus, aber in den Studien sind auch Säuglinge, die nach der 29. und vor der 35. Schwangerschaftswoche – Phase IIb – bzw. die nach der 35. und vor der 37. Schwangerschaftswoche – Phase III – geboren wurden, eingeschlossen. Das ist die gesamte frühgeborene Säuglingspopulation.

Außerdem wurden in der Phase-IIIb-Studie, der HARMONIE-Studie, die erst vor Kurzem vorgestellt worden ist – auch sie ist sehr relevant für dieses Gremium – mehr als 4.000 Säuglinge immunisiert, insgesamt waren 8.000 Säuglinge in der Studie, wovon fast 1.000 Säuglinge in Deutschland in deutschen Prüfzentren immunisiert und evaluiert wurden. In diese Studie wurden auch 15 Prozent frühgeborene Säuglinge eingeschlossen.

Ich möchte dazu sagen, dass diese Datenlage nicht nur von der EMA, sondern auch von der FDA in den USA evaluiert und für alle Säuglinge indiziert worden ist, auch die Impfkommisionen der USA, die ACIP, Englands, die JCVI, Frankreichs, die HAS, und auch Spaniens sind zu dem Schluss gekommen, dass alle Säuglinge, sowohl Frühgeborene mit Risikofaktoren als auch Reifgeborene, durch Nirsevimab einen Schutz vor RSV aufbauen und profitieren können.

Ein kurzer Kommentar zur Frühgeburtlichkeit als einziger Risikofaktor. Unserer Ansicht nach sollte die Frühgeburtlichkeit hinsichtlich RSV – das betrifft also alle Säuglinge, die vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren werden – als alleiniger Risikofaktor für einen Therapiehinweis für Nirsevimab enthalten sein. Ein solcher Bedarf wurde auch von der EMA angedeutet; sie spricht von einem: unmet need in a broader population including preterm infants. – Auch in der deutschen Leitlinie heißt es, dass „besonders Hochrisikokinder mit Frühgeburtlichkeit, chronischer Lungenerkrankung, angeborenen Herzfehlern“ etc. „bei RSV-Infektion von einem schweren Verlauf betroffen sein“ könnten.

Wir wissen aus der wissenschaftlichen Literatur – es gibt zahlreiche Studien dazu, die immer zum selben Schluss kommen; es wurde heute schon angedeutet –: 30 Prozent der Säuglinge sind frühgeboren. Wir wissen, je nach Land kann eine Säuglingskohorte von 5 bis 10 Prozent dieser Population im Jahr betroffen sein, was eine deutlich erhöhte Rate andeutet.

Wir denken, dass wir für dieses junge Produkt eine gute Datenlage haben, die zum jetzigen Zeitpunkt auch die Säuglingspopulation der Frühgeburten abdeckt. Wir werden aber auch weitere Daten erheben. Wir betrachten Frühgeburtlichkeit als alleinigen Risikofaktor, gestützt auf die wissenschaftliche Literatur, auf Leitlinien und die verschiedenen Evaluationen der Impfkommisionen in den genannten Ländern. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bangert, für diese Kommentierung. – Weitere Wortmeldungen? – Diese sehe ich nicht.

Dann beende ich die Anhörung an dieser Stelle. Wir werden selbstverständlich das, was im Stellungnahmeverfahren vorgetragen wurde, und auch das, was heute hier in dieser Dreiviertelstunde diskutiert worden ist, noch einmal intern diskutieren.

Ich bedanke mich insbesondere bei den beiden Klinikern, aber auch bei den Stellungnehmern für die Hinweise, die Sie uns gegeben haben. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 13:45 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Inhalt

Bekanntmachung des Beschlusses im Internet

- 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**
- 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren**
- 1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)**

Bekanntmachung

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

Vom 27. Juni 2023

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 27. Juni 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 92 Absatz 3a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) einzuleiten.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien

bis zum 31. Juli 2023

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

E-Mail: therapiehinweise@g-ba.de mit Betreffzeile: „Stellungnahmeverfahren Anlage IV AM-RL (Palivizumab) – Verfahren 2023-RSV-AK“

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) wird zu diesem Zweck mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 3. Juli 2023 an den Stellungnehmerkreis gemäß § 92 Absatz 3a SGB V versendet.

Berlin, den 27. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

in Vertretung
Zahn



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Absatz 3a SGB V

per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Pal/uh

Datum:
3. Juli 2023

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV nach § 17, Abschnitt H zu Therapiehinweisen: Ergänzung um den Therapiehinweis zu Palivizumab

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 27. Juni 2023 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Anlage IV zum Abschnitt H der AM-RL soll wie folgt ergänzt werden:

- Palivizumab

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Absatz 3a SGB V erhalten Sie bis zum

31. Juli 2023

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich 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.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin**

Therapiehinweise@g-ba.de

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Beschluss

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

Vom 27. Juni 2023

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 27. Juni 2023 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der 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 T. Monat JJJJ BAnz AT TT.MM.JJJJ V [X] geändert worden ist, beschlossen:

- I. In Anlage IV wird der Therapiehinweis zu „Palivizumab (z. B. Synagis™)“ in der Fassung des Beschlusses vom 19.06.2008 (BAnz. Nr. 181 (S. 4.260) vom 27.11.2008) wie folgt neu gefasst und der Anlage IV angefügt:

„Respiratorisches-Synzytial-Virus-Antikörper

(z.B. Palivizumab - Synagis®, Nirsevimab – Beyfortus®)

Beschluss vom: xx.xx.2023

In Kraft getreten am: xx.xx.xxxx

BAnz. Xxxx

Indikation

Das Arzneimittel Synagis® mit dem Wirkstoff Palivizumab ist zugelassen

Zur Prävention der durch das Respiratorischen-Synzytial-Virus (RSV) hervorgerufenen schweren Erkrankungen der unteren Atemwege, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, bei Kindern mit hohem Risiko für RSV-Erkrankungen:

- 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.

[Fachinformation Synagis®; Stand März 2022]

Das Arzneimittel Beyfortus® mit dem Wirkstoff Nirsevimab ist zugelassen

- zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_de.pdf [abgerufen 14.03.2023])

Position A	Position B + C
.	<ul style="list-style-type: none"> Extension of indication to include treatment of children up to 24 months of age who remain vulnerable to severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) disease through their second RSV season (https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-24-26-april-2023_en.pdf [abgerufen 01.06.2023])

☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Der Einsatz von gegen das F Protein des RSV gerichteten Antikörpern ist wirtschaftlich bei

Position A	Position B + C
Kindern mit hohem Risiko für schwere Infektionsverläufe im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten, im Falle von Nirsevimab ≤ 12 Lebensmonaten, zum Beginn der RSV-Saison,	Kindern mit hohem Risiko für schwere Infektionsverläufe im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison,

- 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
- mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung)

Position A + B	Position C
.	oder <ul style="list-style-type: none"> mit schwerer Immunsuppression oder schwerem angeborenem Immundefekt.

Darüber hinaus erscheint die Gabe unter wirtschaftlichen Aspekten noch vertretbar 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, nur nach individueller Abwägung weiterer Risikofaktoren, die für schwere Verläufe der RSV-Infektion disponieren. Zu fordern sind mindestens zwei Risikofaktoren wie z. B. schwere neurologische Erkrankung, Vorhandensein von Geschwistern im Kindergarten- oder Schulalter, Entlassung aus der Neonatologie zwischen Oktober und Dezember.

Zusätzliche nichtmedikamentöse Maßnahmen sind Rauchverbot in der Umgebung von Hochrisikokindern, Stillen, infektionshygienische Allgemeinmaßnahmen zur Vermeidung der RSV-Exposition wie regelmäßiges Händewaschen und das Meiden von Personenansammlungen sowie Kinderkrippen.

Eine ärztliche Verordnung von gegen das F Protein des RSV gerichteten Antikörpern ist über die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise hinaus ausnahmsweise mit Begründung in der Patientenakte möglich, wenn im Einzelfall ein vergleichbares Risiko für einen schweren Infektionsverlauf besteht.

Zur Prophylaxe der RSV-Infektion sind zur passiven Immunisierung gegen das F Protein des RSV gerichtete Antikörper angezeigt. Sie sind nicht zur Therapie der RSV-Infektion vorgesehen.

Bislang ist kein Impfstoff zur aktiven Immunisierung von Kindern verfügbar.

Die gegen das F Protein des RSV gerichteten Antikörper sind für Erwachsene nicht zugelassen.

Die Saison für Infektionen mit dem RSV beginnt typischerweise im November und hält bis April an. Eine wirksame kausale Behandlung der RSV-Infektion existiert nicht. Die RSV-Infektion ist häufig. Es wird geschätzt, dass 50 % bis 70 % aller Kinder im 1. Lebensjahr die Infektion durchmachen.

Bei 50 % - 80 % der hospitalisierten Bronchiolitis-Fälle ist das RSV nachweisbar.

Gemäß Fachinformation von Palivizumab ist der Nutzen für eine Behandlung in einem weiteren Behandlungszyklus während einer darauffolgenden Saison nicht belegt.

Position A	Position B + C
Nach der Fachinformation von Nirsevimab ist eine Anwendung nach Ende der ersten RSV-Saison nicht möglich.	

Bei vielen Kindern, die unter die zugelassenen Indikationen 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 F Protein des RSV gerichteten Antikörpern.

Gegenstand des Therapiehinweises ist nicht die vergleichende Bewertung der RSV-Antikörper untereinander; eine Nutzenbewertung von Nirsevimab nach § 35a SGB V bleibt unberührt.

Palivizumab reduziert nach heutiger Kenntnis lediglich die Hospitalisierungsraten und nicht die Mortalität.

Die Schwere der RSV-Erkrankung bei hospitalisierten Kindern bezogen auf die Dauer einer erforderlichen intensivmedizinischen Therapie oder die Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung wurde durch die Prophylaxe mit Palivizumab nicht beeinflusst.

Die Anwendung von Nirsevimab, das im Gegensatz zu Palivizumab auch für termingeborene Kinder zugelassen ist, zeigte bei gesunden Kindern, die ab der vollendeten 29. SSW (29 (+0)) geboren wurden, eine Verringerung der Hospitalisierungen. Rückschlüsse auf eine eventuelle Auswirkung auf die Mortalität lassen sich aus den Studien zu Nirsevimab derzeit nicht ziehen.

☒ Kosten

Gegen das F Protein des RSV gerichtete Antikörper werden intramuskulär verabreicht, vorzugsweise in den anterolateralen Oberschenkel.

Palivizumab

Die übliche Dosierung beträgt 15 mg/kg Körpergewicht. Injektionsvolumen von mehr als 1 ml sollten als geteilte Dosen verabreicht werden.

Gewicht des Kindes	Dosis 15 mg/kg KG	Kosten pro Gabe	Kosten pro Saison (5-malige Gabe)
bis 3,3 kg	50 mg	560,80 - 623,19 €	2804,00 – 3115,95 €
bis 6,6 kg	100 mg	1281,92 – 1322,60 €	6409,60 – 6613,00 €
bis 10 kg	150 mg	1842,72 – 1945,79 €	9213,60 – 9728,95 €
bis 13,3 kg	200 mg	2563,84 - 2645,20 €	12819,2 – 13226 €

Kostenberechnung auf Basis der verfügbaren Packungen; die Preisspanne ergibt sich aufgrund der Verfügbarkeit verschiedener Importarzneimittel; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischer Unternehmer wurden nicht berücksichtigt.

Stand Lauer Taxe: 20.03.2023

Nirsevimab

Die empfohlene Dosis ist eine 50 mg-Einmaldosis bei Säuglingen/Kleinkindern mit einem Körpergewicht < 5 kg sowie eine 100 mg-Einmaldosis bei Säuglingen/Kleinkindern mit einem Körpergewicht von ≥ 5 kg.

Gewicht des Kindes	Dosis (Einmaldosis)	Kosten pro Gabe (entspricht einer Saison)
< 5 kg	50 mg	unbekannt, da Arzneimittel noch nicht verfügbar
> 5 kg	100 mg	unbekannt, da Arzneimittel noch nicht verfügbar

☒ Wirkungen

Palivizumab

Palivizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa(IgG1κ)-Antikörper, der das A-Epitop des Fusionsproteins des RS-Virus (RSV-F-Protein) bindet. Der humanisierte monoklonale Antikörper setzt sich aus humanen (95 %) und murinen (5 %) Antikörpersequenzen zusammen. Er besitzt eine neutralisierende und fusionsinhibitorische Aktivität gegenüber den beiden RSV-Untertypen A und B.

Nirsevimab

Nirsevimab ist ein rekombinanter, neutralisierender, humaner langwirksamer monoklonaler IgG1κ -Antikörper gegen die Präfusionskonformation des RSV-F-Proteins, der mit einer dreifachen Aminosäuresubstitution (YTE) in der Fc-Region modifiziert wurde, um die Serumhalbwertszeit zu verlängern. Nirsevimab bindet an ein hochkonserviertes Epitop an der Antigenbindungsstelle Ø des Präfusionsproteins mit Dissoziationskonstanten von $KD = 0,12 \text{ nM}$ bzw. $KD = 1,22 \text{ nM}$ für die RSV-Untergruppen RSV-A bzw. RSV-B. Nirsevimab hemmt den entscheidenden Membranfusionschritt im Prozess des Viruseintritts, neutralisiert das Virus und blockiert die Zellfusion.

☒ Wirksamkeit

Palivizumab

Es sind mehrere randomisierte, placebokontrollierte, verblindete Studien publiziert, die größten Studien darunter sind zwei Phase-III-Studien (IMpact-Studie 1998 und Feltes 2003). Ein systematischer Übersichtsartikel zu den klinischen Studien zur Prävention von schweren

RSV-Infektionen bei Kindern kommt zu dem Schluss, dass die Hospitalisierungsrate durch Palivizumab-Gabe gesenkt wird. Unterschiede bei der Mortalität und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen mit und ohne Palivizumab-Gabe sind jedoch klein oder nicht vorhanden (Garegnani 2021).

In der IMPact-Studie (1998), einer placebokontrollierten Studie zur Prophylaxe der RSV-Erkrankung bei 1502 Kindern mit erhöhtem Infektionsrisiko (1002 Palivizumab; 500 Placebo) führten 5 monatliche Dosen von 15 mg Palivizumab/kg Körpergewicht in 55 % der Fälle ($p \leq 0,001$) zu einer Reduzierung der RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. In der Placebogruppe betrug die RSV-Hospitalisierungsrate 10,6 % und in der Palivizumab-Gruppe 4,8 %. Auf der Basis dieser Daten beträgt die absolute Risikoreduzierung 5,8 %, woraus folgt, dass 17 Kinder behandelt werden müssen, um einer Krankenhausaufnahme vorzubeugen.

Unter Berücksichtigung des Konfidenzintervalls liegt die Zahl zwischen 11 und 36 Kindern. Eingeschlossen waren sowohl Frühgeborene als auch Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD). Die Subgruppenanalyse ergab für die Hospitalisation folgende Ergebnisse:

Gruppe	Rate %		Absolute Risikoreduktion %	p-Wert
	Placebo	Palivizumab		
Alle Kinder	10,60	4,80	5,80	<0,001
Frühgeborene ohne BPD	8,10	1,80	6,30	<0,001
Kinder mit BPD	12,80	7,90	4,90	0,038

Die Schwere der RSV-Erkrankung bei hospitalisierten Kindern, bezogen auf den Aufenthalt (Tage) auf der Intensivstation pro 100 Kinder und Tage unter künstlicher Beatmung pro 100 Kinder, wurde durch die Prophylaxe mit Palivizumab nicht beeinflusst.

Auch die Otitis media war in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig. Unter der Behandlung mit Palivizumab traten vier Todesfälle (0,4 %) und unter Placebo fünf (1 %) auf. Kein Todesfall wurde mit Palivizumab in Verbindung gebracht.

In einer zweiten placebokontrollierten, verblindeten Studie (Feldes 2003) mit 1287 Patienten im Alter von ≤ 24 Monaten mit hämodynamisch signifikanten, angeborenen Herzfehlern (639 Palivizumab; 648 Placebo) reduzierte eine monatliche Dosis von 15 mg/kg Palivizumab über 5 Monate die Inzidenz der RSV-bedingten Krankenhausaufnahme um 45 % ($p = 0,003$), absolute Risikoreduktion 4,4 %, woraus folgt, dass 23 Kinder behandelt werden müssen, um einer Krankenhausaufnahme vorzubeugen.

Die Gruppen waren hinsichtlich der zyanotischen und azyanotischen Patienten ausgeglichen. Die RSV-Hospitalisierungsrate lag bei 9,7 % in der Placebogruppe und 5,3 % in der Palivizumab-Gruppe. Sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit zeigten signifikante Reduzierung in der Palivizumab-Gruppe verglichen mit Placebo hinsichtlich der Gesamtzahl der Tage eines RSV-bedingten Krankenhausaufenthaltes (56 % Reduzierung, $p = 0,003$) und der Gesamtzahl der RSV-Tage mit einem erhöhten zusätzlichen Sauerstoffbedarf (73 % Reduzierung, $p = 0,014$) pro 100 Kinder.

Nicht signifikante Unterschiede wiesen sekundäre Outcome-Parameter wie RSV-bedingte Inzidenz und Tage auf der Intensivstation und Inzidenz und Tage der Beatmung auf. 48 Kinder verstarben in der Studie, 21 in der Palivizumab-Gruppe, 27 in der Placebogruppe.

Eine Reduktion der Mortalität wurde in beiden Studien nicht untersucht und ist von daher nicht belegt.

Die Wirksamkeit von Palivizumab in einem zweiten Behandlungszyklus während einer darauffolgenden RSV-Saison wurde nicht formell in einer Studie mit dieser Zielsetzung untersucht. Auch ist ein denkbares Risiko bei zuvor behandelten Patienten, in der darauffolgenden Saison verstärkt an einer RSV-Infektion zu erkranken, nicht endgültig durch Studien ausgeschlossen.

Nirsevimab

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studien (D5290C00003 [Phase IIb] und MELODY [Phase III]) zur Prävention von RSV LRTI bei Neugeborenen und Frühgeborenen (Gestationsalter [GA] \geq 29 Wochen) zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison untersucht.

Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Nirsevimab wurde ebenfalls in einer randomisierten, doppelblinden, Palivizumab-kontrollierten multizentrischen Studie (MEDLEY [Phase II/III]) bei Säuglingen/Kleinkindern GA < 35 Wochen mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung, einschließlich extrem Frühgeborener (GA < 29 Wochen) und Säuglinge/Kleinkinder mit Frühgeburt-bedingter chronischer Lungenerkrankung oder mit hämodynamisch relevantem angeborenem Herzfehler zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison untersucht.

Wirksamkeit gegen medically-attended RSV-associated lower respiratory tract infection (MA RSV LRTI), MA RSV LRTI mit Hospitalisierung und sehr schwere MA RSV LRTI bei Neugeborenen und Frühgeborenen (D5290C00003 und MELODY)

In Studie D5290C00003 wurden insgesamt 1453 sehr und mäßig Frühgeborene (GA \geq 29 bis < 35 Wochen) zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten eine intramuskuläre 50 mg-Einmaldosis Nirsevimab oder Placebo. Bei Randomisierung waren 20,3 % in GA \geq 29 bis < 32 Wochen, 79,7 % waren in GA \geq 32 bis < 35 Wochen, 52,4 % waren männlich, 72,2 % waren kaukasischer Abstammung, 17,6 % waren afrikanischer Abstammung, 1,0 % waren Asiaten, 59,5 % wogen < 5 kg (11,6 % < 2,5 kg). 17,3 % der Säuglinge/Kleinkinder waren \leq 1 Monat alt, 35,9 % waren > 1,0 Monat bis \leq 3,0 Monate, 32,6 % waren > 3,0 Monate bis \leq 6,0 Monate und 14,2 % waren > 6,0 Monate alt.

In MELODY wurden insgesamt 1490 Neugeborene und späte Frühgeborene (GA \geq 35 Wochen) zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten eine intramuskuläre Einmaldosis Nirsevimab (50 mg Nirsevimab bei einem Körpergewicht < 5 kg oder 100 mg Nirsevimab bei einem Körpergewicht \geq 5 kg zum Zeitpunkt der Anwendung) oder Placebo. Bei Randomisierung waren 14,0 % in GA \geq 35 bis < 37 Wochen und 86,0 % waren in GA \geq 37 Wochen. 51,6 % waren männlich, 53,5 % waren kaukasischer Abstammung, 28,4 % waren afrikanischer Abstammung, 3,6 % waren Asiaten, 40,0 % wogen < 5 kg (1,7 % < 2,5 kg), 24,5 % der Säuglinge/Kleinkinder waren \leq 1 Monat alt, 33,4 % waren > 1,0 Monat bis \leq 3,0 Monate, 32,1 % waren > 3,0 Monate bis \leq 6,0 Monate und 10,0 % waren > 6,0 Monate alt.

Säuglinge/Kleinkinder mit einer chronischen Lungenerkrankung/bronchopulmonaler Dysplasie oder einem angeborenem Herzfehler (ausgenommen Säuglinge/Kleinkinder mit unkompliziertem angeborenem Herzfehler) in der Anamnese waren von den Studien ausgeschlossen.

Die Demografie- und Baseline-Charakteristika der Nirsevimab- und der Placebogruppen waren in beiden Studien vergleichbar.

Der primäre Endpunkt für die Studien D5290C00003 und MELODY war die Inzidenz medizinisch behandelter Infektionen der unteren Atemwege (einschließlich Hospitalisierung), die auf eine mittels Reverser-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) bestätigte RSV-Erkrankung (MA RSV LRTI) zurückzuführen waren, vorwiegend auftretend als Bronchiolitis oder Pneumonie, bis 150 Tage nach der Anwendung. Anzeichen von LRTI waren definiert als das Vorliegen eines der folgenden auf eine Infektion der unteren Atemwege hindeutenden Befundes (wie z. B. Rasselgeräusche, Röcheln, Keuchen oder Giemen) bei einer physischen Untersuchung und mindestens einem Anzeichen für einen erhöhten klinischen

Schweregrad (erhöhte Atemfrequenz, Hypoxämie, akute hypoxische oder ventilatorische Insuffizienz, neu aufgetretene Apnoe, Nasenflügelatmen, Retraktionen, Ächzen oder Dehydrierung aufgrund von Atembeschwerden). Der sekundäre Endpunkt war die Hospitalisierungsinzidenz bei Säuglingen/Kleinkindern mit MA RSV LRTI. RSV-Hospitalisierung war definiert als Hospitalisierung aufgrund einer LRTI mit positivem RSV-Nachweis oder einer Verschlechterung des respiratorischen Status und eines positiven RSV-Nachweises bei einem bereits hospitalisierten Patienten. Sehr schwere MA RSV LRTI wurden ebenfalls untersucht, definiert als MA RSV LRTI mit Hospitalisierung und der Notwendigkeit von Sauerstoffzufuhr oder intravenöser Flüssigkeitsgabe.

Ergebnisse bei Neugeborenen und Frühgeborenen gegen MA RSV LRTI, MA RSV LRTI mit Hospitalisierung und gegen sehr schwere MA RSV LRTI bis 150 Tage nach Anwendung, in den Studien D5290C00003 und MELODY, sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Gruppe	Rate % (n)	Absolute Risikoreduktion %	p-Wert
Wirksamkeit bei Säuglingen/Kleinkindern gegen MA RSV LRTI bis 150 Tage nach Anwendung			
	Placebo	Nirsevimab	
Sehr und mäßig Frühgeborene ^a	9,5 (46)	2,6 (25)	6,9 <0,001
Neugeborene und späte Frühgeborene ^b	5,4 (54)	1,2 (24)	4,2 signifikant ^c
Wirksamkeit bei Säuglingen/Kleinkindern gegen MA RSV LRTI mit Hospitalisierung bis 150 Tage nach Anwendung			
	Placebo	Nirsevimab	
Sehr und mäßig Frühgeborene ^a	4,1 (20)	0,8 (8)	3,3 <0,001
Neugeborene und späte Frühgeborene ^b	2,0 (20)	0,4 (9)	1,6 signifikant ^c
Wirksamkeit bei Säuglingen/Kleinkindern gegen sehr schwere MA RSV LRTI bis 150 Tage nach Anwendung			
	Placebo	Nirsevimab	
Sehr und mäßig Frühgeborene ^a	3,3 (16)	0,4 (4)	2,9 signifikant ^c
Neugeborene und späte Frühgeborene ^b	1,7 (17)	0,3 (7)	1,4 signifikant ^c

a Gestationsalter ≥ 29 bis < 35 Wochen; Studie D5290C00003, Alle Teilnehmer, die 50 mg unabhängig vom Körpergewicht zum Zeitpunkt der Anwendung erhalten hatten.

b Gestationsalter ≥ 35 Wochen; Studie MELODY

c Ein p-Wert wurde nicht dargestellt. Gemessen am 95%-KI konnte ein signifikanter Unterschied gezeigt werden

Die Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt nach Gestationsalter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Region zeigten, dass die Ergebnisse mit denen der Gesamtpopulation konsistent waren.

Wirksamkeit gegen MA RSV LRTI bei Säuglingen/Kleinkindern mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung (MEDLEY)

In MEDLEY wurden insgesamt 925 Säuglinge/Kleinkinder mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison randomisiert, einschließlich Säuglinge/Kleinkinder mit chronischer Lungenerkrankung oder angeborenem Herzfehler

sowie Frühgeborene (GA < 35 Wochen) zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison. Die Säuglinge/Kleinkinder erhielten entweder eine intramuskuläre Einmaldosis (2:1) Nirsevimab (50 mg Nirsevimab bei einem Körpergewicht < 5 kg oder 100 mg Nirsevimab bei einem Körpergewicht ≥ 5 kg zum Zeitpunkt der Anwendung) oder 5 monatliche intramuskuläre Injektionen von 15 mg/kg Palivizumab. Bei Randomisierung waren 21,6 % GA < 29 Wochen, 21,5 % GA ≥ 29 bis < 32 Wochen, 41,9 % GA ≥ 32 bis < 35 Wochen und 14,9 % waren GA ≥ 35 Wochen. 23,6 % dieser Säuglinge/Kleinkinder hatten eine chronische Lungenerkrankung und 11,2 % hatten einen angeborenen Herzfehler, 53,5 % waren männlich, 79,2 % waren kaukasischer Abstammung, 9,5 % waren afrikanischer Abstammung, 5,4 % waren Asiaten, 56,5 % wogen < 5 kg (6,4 % wogen < 2,5 kg), 11,4 % der Säuglinge/Kleinkinder waren ≤ 1 Monat alt, 33,8 % waren > 1,0 Monat bis ≤ 3,0 Monate, 33,6 % waren > 3,0 Monate bis ≤ 6,0 Monate und 21,2 % waren > 6,0 Monate alt.

Die Wirksamkeit von Nirsevimab bei Säuglingen/Kleinkindern mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung wurde aus den Wirksamkeitsdaten von Nirsevimab in den Studien D5290C00003 und MELODY basierend auf der pharmakokinetischen Exposition extrapoliert. In der Studie MEDLEY betrug die Inzidenz von MA RSV LRTI bis 150 Tage nach der Anwendung 0,6 % (4/616) in der Nirsevimab-Gruppe und 1,0 % (3/309) in der Palivizumab-Gruppe.

Der Nutzen einer über 5 Monate hinausgehenden Behandlung ist gemäß Fachinformation des Herstellers nicht gesichert.

☒ Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Palivizumab und Nirsevimab sind kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder weitere Bestandteile des Arzneimittels oder gegen andere humanisierte Antikörper

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden mit monoklonalen Antikörpern beobachtet. Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie mit Arzneimitteln und/oder unterstützende Therapie einzuleiten.

Häufige Nebenwirkungen von Palivizumab und Nirsevimab sind Fieber, Reaktionen an der Injektionsstelle

Die Arzneimittel sind bei Patienten mit Thrombozytopenie oder anderen Gerinnungsstörungen mit Vorsicht anzuwenden.“

II. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden 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



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)	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. <ul style="list-style-type: none"> • „soll“-Empfehlung; starker Konsens, starke Empfehlung 	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: <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. 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. <ul style="list-style-type: none"> → starker Konsens, Empfehlung offen Kinder mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung (vor allem operations- bzw. interventionsbedürftige Herzfehler mit	

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)</p> <p>→ 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)</p> <p>→ 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 Holzau 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

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlagelhrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.

Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema AM-RL, Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

Vorab per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Pal/uh

Datum:
8. August 2023

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich der

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 28. August 2023
um 13:00 Uhr**

**im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
als eMeeting**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **21. August 2023** per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen. Ausnahmsweise können Sie ihre Offenlegungserklärung als Scan oder Foto an arzneimittel@g-ba.de richten.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen