



Zusammenfassende Dokumentation

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

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

Vom 15. August 2024

Inhalt

| | | |
|-----------|---|-----------|
| A. | Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 3 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 21 |
| 4. | Verfahrensablauf | 21 |
| 5. | Beschluss | 23 |
| 6. | Veröffentlichung im Bundesanzeiger..... | 32 |
| B. | Bewertungsverfahren..... | 32 |
| 1. | Bewertungsgrundlagen | 32 |
| 2. | Bewertungsentscheidung | 32 |
| 2.1 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 32 |
| 2.2 | Nutzenbewertung | 32 |
| C. | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens..... | 33 |
| 1. | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens..... | 34 |
| 2. | Ablauf der mündlichen Anhörung | 38 |
| 3. | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen | 39 |
| 4. | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung | 39 |
| 5. | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens..... | 41 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 5.1 | Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH | 41 |
| 5.2 | Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie..... | 69 |
| 5.3 | Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH..... | 75 |
| 5.4 | Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH..... | 79 |
| 5.5 | Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | 83 |
| 5.6 | Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer | 88 |
| 5.7 | Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 97 |
| D. | Anlagen | 101 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung | 101 |
| 2. | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 111 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

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

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nirsevimab nicht abgestellt.

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

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nirsevimab (Beyfortus) gemäß Fachinformation

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

Beyfortus sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.08.2024):

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirsevimab:

Palivizumab

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirsevimab:

Beobachtendes Abwarten

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

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

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

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

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

Gemäß des Therapiehinweises zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 2. November 2023² stellt die Intervention für folgende Kinder eine Sekundärprophylaxe dar: Kinder, die wegen einer bronchopulmonalen Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten, Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern, Kinder mit Trisomie 21 und Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (SSW) (34 (+6)) geboren wurden.

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

In Ermangelung verfügbarer Optionen wird für Nirsevimab zur Prävention von durch das RSV verursachten Erkrankungen der unteren Atemwege bei b) Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, beobachtendes Abwarten als

zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 2. November 2023 wird dabei auch für Patientenpopulation b) berücksichtigt.

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nirsevimab wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung

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

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

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

Insgesamt wurden 925 Kinder in die Studie eingeschlossen; 615 Kinder in die Frühgeborenenkohorte und 310 Kinder in die Kohorte mit einer bronchopulmonalen Dysplasie oder einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler. In den Interventionsarm wurden 616 Kinder und in den Vergleichsarm 309 Kinder randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Region und Alter bei Eintritt in die erste RSV-Saison. Die geplante Nachbeobachtung betrug für alle Kinder 360 Tage nach der 1. Dosis (bis Tag 361).

Primärer Endpunkt der Studie war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit anhand von Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in der Kategorie Morbidität erhoben.

Die Dosierung von Nirsevimab und Palivizumab erfolgte gemäß Fachinformation.

Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl Ergebnisse für die Gesamtpopulation als auch zu einer Teilpopulation vor. Die Auswertung zur Teilpopulation umfasst 245 Kinder im Interventionsarm und 118 Kinder im Vergleichsarm. In der Teilpopulation berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer die Kohorte mit einer bronchopulmonalen Dysplasie oder

einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler vollständig und schränkt die Frühgeborenen-Kohorte auf Frühgeborene, geboren in einem Gestationsalter von < 29 Wochen und im Alter von ≤ 6 Monate bei Beginn der RSV-Saison, ein.

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

Morbidität

RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

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

Die Teilkomponente RSV-bedingte Hospitalisierung war definiert als primäre oder nosokomiale Hospitalisierung. Eine primäre Hospitalisierung lag vor, wenn aufgrund einer respiratorischen Infektion der oberen oder unteren Atemwege eine Krankenhauseinweisung erfolgte und innerhalb von 2 Tagen vor oder nach der Einweisung mittels Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) positiv auf eine RSV-Infektion getestet wurde. Eine nosokomiale Hospitalisierung lag vor, wenn während eines Krankenhausaufenthalts eine neu auftretende Verschlechterung des respiratorischen Status dokumentiert wurde und eine RT-PCR bestätigte RSV-Infektion vorlag. Kinder, die aufgrund einer Infektion der oberen oder unteren Atemwege hospitalisiert wurden, mussten zum respiratorischen Status bei Baseline zurückgekehrt oder von der respiratorischen Erkrankung genesen sein, bevor eine neu aufgetretene RSV-Infektion als nosokomiale Hospitalisierung erfasst wurde.

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

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

klinische Anzeichen einer schweren Atemwegserkrankung oder Verschreibung neuer oder einer höheren Dosis bestehender Medikamente im Vergleich zu Baseline) erfüllt sein.

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

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

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

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

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

Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

Gesamtbewertung

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

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

Lebensqualität wurden keine Daten vorgelegt. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine noch laufende, randomisierte, offene, multizentrische Studie, in der eine Behandlung mit Nirsevimab zur Vermeidung von RSV-bedingten Hospitalisierungen im Vergleich zu keiner Intervention untersucht wird. Eingeschlossen wurden Kinder im Alter von ≤ 12 Monaten und einem Gestationsalter von

mindestens 29 Schwangerschaftswochen. Damit wurden sowohl Frühgeborene als auch termingerecht geborene Kinder eingeschlossen.

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

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

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

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

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

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

Zu Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss Palivizumab bestimmt.

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

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

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

Zu Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss beobachtendes Abwarten bestimmt.

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

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

Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine noch laufende, randomisierte, offene Studie zum Vergleich von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt Teilpopulation umfasst Frühgeborene im Alter von ≤ 6 Monaten, die jedoch gemäß aktuellem Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern nicht nur für eine Sekundärprophylaxe infrage kommen, sondern auch für eine Palivizumab-Behandlung geeignet sind.

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

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

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

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

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

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

Ausgehend davon, dass ausschließlich Kinder mit Trisomie 21 ohne weitere Risikofaktoren von der Patientenpopulation b) umfasst sind, stellt die Angabe zur Anzahl der Kinder eine Überschätzung dar. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Schätzung des pharmazeutischen Unternehmers Kinder mit einer Immunschwäche, neuromuskulären Erkrankungen und mit

zystischer Fibrose (exemplarisch für schwere Lungenerkrankungen) einschließt. Darüber hinaus bleibt unklar, wie hoch der Anteil der Kinder mit Trisomie 21 und weiteren Risikofaktoren ist, welcher der Patientenpopulation a) zuzuordnen wäre.

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

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

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

In dem Therapiehinweis aus der Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie³ ist der Einsatz von Palivizumab beschrieben, der sich auf die S2k-Leitlinie⁴ „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ bezieht. Gemäß des Therapiehinweises ist die Anwendung von Palivizumab am wirtschaftlichsten bei Kindern mit hohem Risiko für schwere Infektionsverläufe im Alter von ≤ 24 Lebensmonaten sowie bei Kindern im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34+6 SSW) geboren wurden.

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

³ https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6264/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab_BAnz.pdf

⁴ https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2023-10.pdf

Behandlungsdauer:

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

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

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

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

Verbrauch:

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

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

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

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

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|-----------------------------|----------------------|--|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Nirsevimab | Kinder < 5 kg | | | | |
| | 50 mg | 50 mg | 1 x 50 mg | 1 | 1 x 50 mg |
| | Kinder > 5 kg | | | | |
| | 100 mg | 100 mg | 1 x 100 mg | 1 | 1 x 100 mg |

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

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag | Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchs chnitts- verbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------------|-------------------------|---|---|--|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Beobachtendes Abwarten | nicht bezifferbar | | | | |

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

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

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

Stand Lauer-Tabax: 15. Juli 2024

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

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

Stand Lauer-Tabax: 15. Juli 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß

§ 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

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

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

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

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

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

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

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

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d

Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

Referenzen:

Fachinformation zu Nirsevimab (Beyfortus); Beyfortus[®] 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Beyfortus[®] 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: April 2024

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

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

Referenzen:

Fachinformation zu Nirsevimab (Beyfortus); Beyfortus[®] 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Beyfortus[®] 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: April 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juli 2024 statt.

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

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

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

Vom 15. August 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 1. August 2024 (BAnz AT 18.09.2024 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Nirsevimab wie folgt ergänzt:**

Nirsevimab

Beschluss vom: 15. August 2024
In Kraft getreten am: 15. August 2024
BANz AT 02.10.2024 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Oktober 2022):

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

Beyfortus sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. August 2024):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Palivizumab

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nirsevimab der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-27) und dem Addendum (A24-75) sofern nicht anders indiziert.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|---|---|--|
| Mortalität | ↔ | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. |
| Morbidität | ↔ | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen | ↔ | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. |
| <p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p> | | |

Studie MEDLEY: RCT, Nirsevimab vs. Palivizumab

Mortalität

| Studie Endpunkt | Nirsevimab | | Palivizumab | | Nirsevimab vs. Palivizumab |
|-------------------------|------------|---|-------------|---|---|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert |
| MEDLEY (Tag 361) | | | | | |
| Gesamt mortalität | 614 | 5 (0,8) | 304 | 1 (0,3) | 2,48 [0,29; 21,10]; 0,449 ^a |

Morbidität

| Studie Endpunkt | Nirsevimab | | Palivizumab | | Nirsevimab vs. Palivizumab |
|--|------------|---|-------------|---|---|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI ^a]; p-Wert ^a |
| MEDLEY (Tag 151) | | | | | |
| RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (kombinierter Endpunkt) | | | | | |
| Gesamt | 616 | 4 (0,6 ^a) | 309 | 3 (1,0 ^a) | 0,67 [0,15; 2,97]; 0,625 |
| Hospitalisierung | 616 | 2 (0,3 ^a) | 309 | 2 (0,6 ^a) | 0,50 [0,07; 3,54]; 0,599 |
| primär | 616 | 2 (0,3 ^a) | 309 | 2 (0,6 ^a) | 0,50 [0,07; 3,54]; 0,599 |
| nosokomial | 616 | 0 (0 ^a) | 309 | 0 (0 ^a) | – |
| Ambulante Versorgung | 616 | 4 (0,6 ^a) | 309 | 1 (0,3 ^a) | 2,01 [0,23; 17,88]; 0,617 |
| Notfallambulanz | 616 | 1 (0,2 ^a) | 309 | 0 (0 ^a) | 1,51 [0,06; 36,89]; 0,573 |
| Akutversorgung | 616 | 2 (0,3 ^a) | 309 | 1 (0,3 ^a) | 1,00 [0,09; 11,02]; > 0,999 |
| Klinikambulanz | 616 | 1 (0,2 ^a) | 309 | 0 (0 ^a) | 1,51 [0,06; 36,89]; 0,573 |
| MEDLEY (Tag 361) | | | | | |
| RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (kombinierter Endpunkt) | | | | | |
| Gesamt | 616 | 12 (1,9) | 309 | 7 (2,3) | 0,86 [0,34; 2,16] ^a ; 0,791 ^a |
| Hospitalisierung | 616 | 5 (0,8) | 309 | 3 (1,0) | 0,84 [0,20; 3,48] ^a ; 0,866 ^a |
| primär | 616 | – | 309 | – | – |
| nosokomial | 616 | – | 309 | – | – |
| Ambulante Versorgung | 616 | 11 (1,8 ^a) | 309 | 4 (1,3 ^a) | 1,38 [0,44; 4,30] ^a ; 0,617 ^a |
| Notfallambulanz | 616 | 6 (0,1 ^a) | 309 | 0 (0,0 ^a) | 6,53 [0,37; 115,57] ^a ; 0,089 ^a |
| Akutversorgung | 616 | 3 (0,5 ^a) | 309 | 1 (0,3 ^a) | 1,50 [0,16; 14,41] ^a ; 0,791 ^a |
| Klinikambulanz | 616 | 5 (0,8 ^a) | 309 | 3 (0,1 ^a) | 0,84 [0,20; 3,48] ^a ; 0,866 ^a |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

| Studie Endpunkt | Nirsevimab | | Palivizumab | | Nirsevimab vs. Palivizumab |
|--|------------|---|-------------|---|---|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI] p-Wert |
| MEDLEY (Tag 361) | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt) | | | | | |
| | 614 | 444 (72,3) | 304 | 215 (70,7) | – |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | | | | | |
| | 614 | 80 (13,0) | 304 | 38 (12,5) | 1,04 [0,73; 1,50]; 0,870 ^a |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) | | | | | |
| | 614 | 50 (8,1) | 304 | 25 (8,2) | 0,99 [0,63; 1,57]; 0,979 ^a |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen | | | | | |
| | 614 | 1 (0,2) | 304 | 0 (0,0) | 1,49 [0,06; 36,41]; 0,599 ^a |
| a) Eigene Berechnung des IQWiG | | | | | |
| Verwendete Abkürzungen: | | | | | |
| CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RR = Relatives Risiko; RSV = Respiratorisches Synzytial-Virus; vs. = versus; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis | | | | | |

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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglichen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

- a) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege, verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), bei denen Palivizumab angezeigt ist
ca. 52 000 – 66 000 Patientinnen und Patienten
- b) Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege, verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist
ca. 450 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Beyfortus (Wirkstoff: Nirsevimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. März 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Nirsevimab | 427,33 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Palivizumab | 5 560,14 € - 13 335,20 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Nirsevimab | 427,33 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Beobachtendes Abwarten | nicht bezifferbar |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

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

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

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

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

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

II Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 02.10.2024 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?1>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Februar 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Nirsevimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.06.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.06.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Der maßgebliche Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens wurde gemäß § 35a Absatz 5b SGB V verlegt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1044)

Modul 1

(PDF 714,83 kB)

Modul 2

(PDF 383,85 kB)

Modul 3

(PDF 1,44 MB)

Modul 4

(PDF 14,76 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 695,63 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/998/>

03.06.2024 - Seite 1 von 4

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.06.2024
 - Mündliche Anhörung: 08.07.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

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

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

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.06.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nirsevimab - 2024-03-01-D-1044*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 08.07.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nirsevimab – Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn eines

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/998/>

03.06.2024 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison)
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nirsevimab (Beyfortus)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirsevimab:

- Palivizumab

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirsevimab:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Dezember 2023

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.06.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 829,69 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 180,61 kB)

Stellungnahmen

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison)
Nutzenbewertungsverfahrens

Beschlussdatum: 20.07.2023

Inkrafttreten: 20.07.2023

Beschlusstext

(PDF 90,39 kB)

Tragende Gründe zum Beschluss

(PDF 116,41 kB)

[Details zu diesem Beschluss](#)

Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Juli 2024 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|--|---------------|
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH | 20.06.2024 |
| Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI); Prof. Dr. Tenenbaum, Prof. Dr. Knuf, Prof. Dr. Liese | 18.06.2024 |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | 20.06.2024 |
| Pfizer Pharma GmbH | 21.06.2024 |
| GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | 24.06.2024 |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | 24.06.2024 |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 24.06.2024 |

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

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH | | | | | | |
| Hr. Dr. Damm | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Fr. Dr. Koop | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| Fr. Dr. Wuelfing | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Fr. Zietze | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) | | | | | | |
| Hr. Prof. Dr. Tenenbaum | nein | ja | ja | ja | nein | nein |
| Hr. Prof. Dr. Knuf | nein | ja | nein | nein | nein | nein |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | | | | | | |
| Fr. Ullraum | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Fr. Dr. Solleder | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Pfizer Pharma GmbH | | | | | | |
| Fr. Lade | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Fr. Hänsel | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | | | | | | |
| Fr. Juranek | ja | nein | ja | nein | nein | ja |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | | | | | | |
| Hr. Prof. Dr. Rascher | nein | ja | ja | nein | nein | nein |

| | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|------|
| Hr. Prof. Dr. Niehues | nein | nein | ja | nein | nein | nein |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | | | | | | |
| Hr. Bussilat | ja | nein | nein | nein | nein | nein |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| | |
|-------------------|---------------------------------|
| Datum | 19.06.2024 |
| Stellungnahme zu | Nirsevimab/Beyfortus® |
| Stellungnahme von | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Am 29. Februar 2024 hat die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (im Folgenden Sanofi) für den Wirkstoff Nirsevimab (Beyfortus®) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Anwendungsgebiet ist der Einsatz von Nirsevimab zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison“ [1].</p> <p>Durch Nirsevimab wird eine passive Immunisierung zum Schutz vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion erreicht; es handelt sich dementsprechend nicht um einen Impfstoff. Eine Erstattungsfähigkeit ist nach § 23 SGB V nur im Kontext einer notwendigen medizinischen Vorsorgeleistung gegeben. Bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet stellt Nirsevimab nur bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion eine sogenannte Sekundärprophylaxe dar und ist erstattungsfähig [2].</p> <p>Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung beim G-BA bezüglich der erstattungsfähigen Population (Kinder mit einer Indikation zur Sekundärprophylaxe) startete am 01. März 2024. Dabei wird der Nutzen von Nirsevimab in zwei Fragestellungen untersucht, die aus Sicht des G-BA auf Basis der Eignung bzw. Nicht-Eignung der Kinder für eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab unterschieden werden.</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen der Studie MEDLEY hat Sanofi für Kinder, die der Fragestellung 1 (Kinder während ihrer ersten RSV-Saison mit</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist) zugeordnet werden können, einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Nirsevimab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Palivizumab abgeleitet. Dieser Zusatznutzen ergibt sich aus Sicht von Sanofi vor allem auf Basis der nur einmalig notwendigen Injektion von Nirsevimab zur RSV-Prophylaxe während der gesamten RSV-Saison; im Vergleich dazu muss Palivizumab monatlich verabreicht werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Präparate sind dabei vergleichbar.</p> <p>Für die Fragestellung 2 (Kinder während ihrer ersten RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist) sieht Sanofi anhand der Ergebnisse der Studien D5290C00003 und HARMONIE sowie deren meta-analytischer Auswertung einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten als gegeben an. Nirsevimab zeigt gegenüber beobachtendem Abwarten eine signifikante Reduktion der RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege und RSV-bedingten Hospitalisierungen.</p> <p>In der am 03. Juni 2024 veröffentlichten Nutzenbewertung A24-27 sieht das IQWiG für beide Fragestellungen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die weiteren Anmerkungen zu diesem Bewertungsergebnis erfolgen getrennt nach Fragestellung.</p> | |
| <p><u>Anmerkungen zur Bewertung von Fragestellung 1</u></p> | <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Grund für die Einschätzung des IQWiG hinsichtlich der Fragestellung 1 sind fehlende statistisch signifikante Unterschiede in Wirksamkeit- und Sicherheitsendpunkten zwischen Nirsevimab und Palivizumab bei der Studie MEDLEY. Die Anzahl der notwendigen Injektionen wird nicht berücksichtigt, obwohl diese unter realen klinischen Bedingungen auch einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Sekundärprophylaxe haben können.</p> <p>Damit der Schutz von Palivizumab während der gesamten RSV-Saison besteht, muss der Antikörper jeden Monat verabreicht werden, wohingegen bei Nirsevimab eine einmalige Gabe zu Beginn der RSV-Saison ausreicht. Dieser Vorteil von Nirsevimab gegenüber Palivizumab kann im Kontext einer durch das Studienpersonal begleitenden randomisierten kontrollierten Studie nicht abgebildet werden.</p> <p>Die gute Compliance innerhalb der Studie MEDLEY stellt eine ausreichend protektive Palivizumab-Konzentration im Serum sicher und reduziert die Wahrscheinlichkeit von Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege aufgrund von verpassten oder verspäteten Palivizumab-Gaben. Im Versorgungsalltag sind Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege aufgrund verpasster und / oder verspäteter Palivizumab-Gaben zu erwarten [3, 4], die bei Nirsevimab durch die einmalige Injektion nicht auftreten. Zudem führt die notwendige einmalige Auffrischung bei Palivizumab im Regelfall zu einer fünfmaligen Exposition der Kinder gegenüber anderen Krankheitserregern, wenn diese für die RSV-Prophylaxe mit Palivizumab Kinderarztpraxen aufsuchen – vor allem, da dies regelmäßig während der besonders infektionsbelasteten Wintermonate</p> | <p>Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der Studie MEDLEY (Vergleich gegenüber Palivizumab) vorgelegt. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu Tag 361 kein statistischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch in der Kategorie Morbidität ergibt sich zu den Auswertungszeitpunkten Tag 151 und Tag 361 bei dem kombinierten Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten vorgelegt. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>geschieht. Gerade für Kinder, die aufgrund ihrer Vorerkrankungen besonders gefährdet sind, kann dies gravierende Folgen haben.</p> <p>Insgesamt sind daher im Praxisalltag häufiger schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei einem Einsatz von Palivizumab als bei einer RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab zu erwarten. Auch hier ist ein eindeutiger Vorteil von Nirsevimab aufgrund der nur einmalig notwendigen Injektion zu erwarten.</p> <p>Die Gesamtheit der zu erwartenden Vorteile von Nirsevimab führt in Kombination mit einer hohen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit zu einem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu Palivizumab.</p> | |
| <p><u>Anmerkungen zur Bewertung von Fragestellung 2</u></p> <p>Bezüglich der Fragestellung 2 sieht das IQWiG die im Dossier vorgenommene Zuordnung der Studienpopulationen der Studien HARMONIE und D5290C00003 in die Population 2 und somit einer Nicht-Eignung für Palivizumab als nicht sachgerecht an, sodass für diese Fragestellung keine Evidenz vorliegt und ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sind verschiedene Punkte anzumerken, da bei der frühen Nutzenbewertung von Nirsevimab aus zahlreichen Gründen eine Sondersituation vorliegt.</p> | <p>Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine noch laufende, randomisierte, offene Studie zum Vergleich von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt Teilpopulation umfasst Frühgeborene im Alter von ≤ 6 Monaten, die jedoch gemäß aktuellem Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern nicht nur für eine Sekundärprophylaxe infrage kommen, sondern auch für eine Palivizumab-Behandlung geeignet sind.</p> <p>Die vorgelegten Teilpopulationen der Studien D5290C00003 und HARMONIE entsprechen daher jeweils nicht der bestimmten Patientenpopulation b).</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht</p> |

Hintergrund

Wie bereits aufgeführt, müssen bei der frühen Nutzenbewertung von Nirsevimab bezüglich der zu bewertenden Population zwei Besonderheiten berücksichtigt werden. Zum einen ist festzulegen, bei welchen Kindern Nirsevimab eine Sekundärprophylaxe darstellt, da sie ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion aufweisen. Nur für diese Kinder ist gemäß § 23 SGB V eine Erstattungsfähigkeit gegeben und nur diese Kinder werden gemäß § 35a SGB V bewertet. Zum anderen muss bei diesen Kindern mit einer Indikation zur Sekundärprophylaxe anhand des vorliegenden Risikofaktors die Eignung für Palivizumab evaluiert werden, sodass die passende zVT für diese Kinder – Palivizumab oder beobachtendes Abwarten – bestimmt werden kann.

Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe

In seiner Nutzenbewertung nennt das IQWiG spezifisch die Risikofaktoren, die eine Indikation für eine Sekundärprophylaxe darstellen. Dabei handelt es sich um:

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika.
- Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung).
- Kinder mit Trisomie 21.
- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden.

durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, liegen somit keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Die Limitierung auf diese vier genannten Risikofaktoren entspricht den Angaben im 2023 aktualisierten Therapiehinweis des G-BA zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von gegen das F-Protein des RSV gerichteten Antikörpern und somit zu Palivizumab und Nirsevimab [5]. Beim Therapiehinweis handelt es sich allerdings nicht um eine rein wissenschaftlich-medizinische Einschätzung, sondern um eine Bewertung der wirtschaftlichen Ordnungsweise bei Antikörpern zur RSV-Prophylaxe. Diese ist nicht geeignet, um eine klinische Einschätzung bzw. Definition zu liefern, bei welchen Faktoren ein ausreichend hohes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion vorliegt, sodass diese Faktoren eine Indikation für eine RSV-Prophylaxe darstellen. Der Therapiehinweis kann gegebenenfalls ergänzend genutzt werden, doch werden bei einer alleinigen Betrachtung Risikofaktoren nicht berücksichtigt, bei denen eine RSV-Prophylaxe vielleicht nicht wirtschaftlich ist, bei denen aber gemäß der wissenschaftlichen Literatur ein erhöhtes Risiko und somit eine Indikation zur Sekundärprophylaxe vorliegt.</p> <p>Wie in Modul 3A aufgeführt und mit zahlreichen Referenzen (u. a. die deutsche S2k-Leitlinie und somit der Konsens der deutschen Fachgesellschaften [6]) belegt, können Kinder nicht nur mit den im Therapiehinweis genannten Risikofaktoren, sondern ebenfalls mit den folgenden Komorbiditäten ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion und somit eine Indikation zur Sekundärprophylaxe aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Kinder mit einer schweren chronischen Lungenerkrankung (dazu gehören z. B. zystische Fibrose oder Malformationen der Atemwege). | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Kinder mit einer Immunschwäche (z. B. aufgrund eines angeborenen oder erworbenen Immundefekts oder durch eine immunsuppressive Therapie induziert).- Kinder mit einer neuromuskulären Erkrankung. <p>Diese Evidenz muss bei der Definition der nutzenbewertungsrelevanten Population berücksichtigt werden. Entsprechend bittet Sanofi daher um eine Ausweitung der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation 2 auf die Kinder mit den zuvor genannten Risikofaktoren. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG angewandte Restriktion auf Kinder mit den Risikofaktoren, die ausschließlich im Therapiehinweis zur wirtschaftlichen Verordnungsweise genannt werden, ist aus den aufgeführten Gründen nicht nachvollziehbar und nicht sachgerecht (siehe auch nachfolgende Punkte).</p> <p>Palivizumab-Eignung der Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe</p> <p>Ein entscheidender Bestandteil der frühen Nutzenbewertung ist die Festlegung der zVT, da von dieser die Eignung der Studien für die Bewertung und Ableitung des Zusatznutzens abhängt. Für Nirsevimab wurde die zVT abhängig von der Eignung für eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none">- Für Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe, die für Palivizumab geeignet sind, stellt Palivizumab die zVT dar (Teilpopulation 1).- Für Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe, die nicht für Palivizumab geeignet sind, stehen keine anderen präventiven | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Therapieoptionen zur Verfügung (siehe Modul 3A), daher stellt beobachtendes Abwarten die zVT dar (Teilpopulation 2) [2].</p> <p>Eine zVT kann sich durch Veränderungen in der Therapielandschaft während des Ablaufs der frühen Nutzenbewertung verändern. Dennoch liegt auch hier bei Nirsevimab eine Sondersituation vor, da sich in diesem Fall nicht die zVT, sondern die Zuordnung der Kinder zu den beiden Teilpopulationen, auf Basis der bereits im vorherigen Punkt diskutierten Risikofaktoren, durch die Zulassung von Nirsevimab geändert hat.</p> <p>Dadurch ergibt sich ein Zirkelschluss, da die Bewertung von Nirsevimab nach Kriterien erfolgen soll, die erst durch die Zulassung von Nirsevimab geändert wurden. Eine solche Konstellation ermöglicht keine objektive Bewertung und ist daher nicht sachgerecht, wie im Weiteren erläutert wird.</p> <p><u>Zeitlicher Ablauf des Verfahrens führt zur geänderten Definition von Teilpopulation 2</u></p> <p>Vorab ist der zeitliche Ablauf des Verfahrens bei Nirsevimab zu beleuchten. Bereits im Februar 2022 fand ein Beratungsgespräch von Sanofi mit dem G-BA statt, in dem die bereits aufgeführte zVT vom G-BA festgelegt wurde [2]. In diesem Beratungsgespräch führte der G-BA aus, dass sowohl die Indikation zur Sekundärprophylaxe als auch die Operationalisierung der Palivizumab-(Nicht-)Eignung der Studienpopulationen im Dossier darzulegen ist. Dabei verwies der G-BA unter anderem auf den damaligen Therapiehinweis zu Palivizumab von 2008 [7].</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Nachdem am 31.10.2022 Nirsevimab unter dem Handelsnamen Beyfortus® für eine RSV-Prophylaxe während der ersten RSV-Saison zugelassen wurde, wurde im April 2023 ein Zulassungsantrag für die Anwendung von Nirsevimab zur RSV-Prophylaxe von Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko während der zweiten RSV-Saison eingereicht. Aus diesem Grund hat Sanofi im Mai 2023 beim G-BA einen Antrag auf Zusammenlegung der Nutzenbewertungsverfahren gestellt, der im Juli 2023 bewilligt wurde [8]. Der Markteintritt von Nirsevimab erfolgte am 1. September 2023; das Dossier zur frühen Nutzenbewertung wurde fristgerecht am 29. Februar 2024 eingereicht. Dies führt zu der Sondersituation, dass in einem Anwendungsgebiet mit einem hohen therapeutischen Bedarf zwischen der Erstzulassung und Beginn des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung etwa 16 Monate lagen.</p> <p>Vor der Zulassung von Nirsevimab war eine RSV-Prophylaxe nur mit Palivizumab möglich. Bei Palivizumab handelt es sich wie bei Nirsevimab um einen RSV-Antikörper zur passiven Immunisierung der Kinder, der aufgrund seiner Halbwertszeit monatlich injiziert werden muss. Aufgrund von durchschnittlich fünf Injektionen pro RSV-Saison ergeben sich mit 5.560,14–10.566,55 € verhältnismäßig hohe Jahrestherapiekosten (siehe Modul 3A). Zudem ist das zugelassene Anwendungsgebiet limitiert auf [9]:</p> <ul style="list-style-type: none">- Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind. | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Kinder unter 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden.- Kinder unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern. <p>Sowohl die zum Zeitpunkt der Zulassung von Nirsevimab aktuelle Version der S2k-Leitlinie zur RSV-Prophylaxe (letzte Aktualisierung 2018) als auch der seit 2008 gültige Therapiehinweis zu Palivizumab schränkten die Empfehlungen bzw. die wirtschaftliche Verordnungsweise zu Palivizumab weiter ein, indem sie bei den Frühgeborenen eine RSV-Prophylaxe regelhaft nur bei einem Gestationsalter von unter 29 Wochen empfahl. Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29 bis 35 Wochen mussten zusätzlich mindestens zwei weitere Risikofaktoren aufweisen, bevor Palivizumab angewendet werden sollte [7, 10].</p> <p>Diese Empfehlungen wurden spezifisch für Palivizumab ausgesprochen und sind daher für die Operationalisierung der Palivizumab-Eignung, nicht aber für die Herleitung der Indikation zur Sekundärprophylaxe relevant. Gemäß der Leitlinie sollte bei „Kindern mit chronischer Lungenerkrankung (z. B. interstitieller Lungenerkrankung, zystischer Fibrose, angeborenen Atemwegsanomalien), angeborenen Herzerkrankungen, neuromuskulären Erkrankungen, schweren Immundefekten, immunsuppressiver Therapie und chromosomalen Aberrationen, wie der Trisomie 21 [...] ein schwerer Verlauf einer RSV-Erkrankung in Betracht gezogen werden“ [10]. Somit bestand vor der Zulassung von Nirsevimab ein hoher therapeutischer Bedarf bei vielen Kindern, die trotz eines erhöhten Risi-</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>kos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion nicht für Palivizumab geeignet waren.</p> <p><u>Die Zulassung von Nirsevimab führt zum breiteren Einsatz der Prophylaxe mit RSV-Antikörpern</u></p> <p>Die Zulassung von Nirsevimab änderte die Situation aus mehreren Gründen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Mit Nirsevimab ist nun ein Antikörper zur RSV-Prophylaxe bei allen Kindern während ihrer ersten RSV-Saison zugelassen.2. Es liegen neue Studien zur Prophylaxe mit RSV-Antikörpern (in diesem Fall Nirsevimab) vor, die besonders im Hinblick auf die Risikopopulation Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29 bis 35 Wochen eine qualitativ bessere Evidenz zur RSV-Prophylaxe darstellen. Bezüglich dieser Risikopopulation ist nur wenig Evidenz für einen Einsatz von Palivizumab bei diesen Kindern vorhanden.3. Nirsevimab führt durch die einmalige Injektion zu einem deutlich reduzierten logistischen und arbeitstechnischen Aufwand für die Ärzte, das medizinische Personal und die Eltern, während Palivizumab eine monatliche Injektion erfordert, wobei die Arztpraxen während der RSV-Saison bereits stark belastet sind.4. Es ist mit deutlich niedrigeren Jahrestherapiekosten von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab zu rechnen. Dies wirkt sich direkt auf das Gebot der wirtschaftlichen Verordnung auf Basis des bestehenden, restriktiven Therapiehinweises aus. | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Die Zulassung von Nirsevimab führte daher sowohl zu einer Aktualisierung der S2k-Leitlinie, die im September 2023 veröffentlicht wurde, als auch zu einer Überarbeitung des Therapiehinweises seitens des G-BA, der im November 2023 beschlossen wurde [5, 6].</p> <p>Beide Überarbeitungen erschienen nach dem Markteintritt von Nirsevimab (1. September 2023), aber vor dem Beginn des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung (1. März 2024). Sie enthalten erfreulicherweise bereits Empfehlungen für die Gabe von Nirsevimab. Mutmaßlich aufgrund der oben aufgeführten Punkte 1 bis 4 gelten die Empfehlungen für eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab oder Palivizumab nun für eine weiter gefasste Population. Dabei setzt der Therapiehinweis Nirsevimab und Palivizumab gleich und sieht eine wirtschaftliche Verordnungsweise im Gegensatz zum vorher gültigen Therapiehinweis von 2008 nun ebenfalls bei Kindern im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+6]) geboren wurden, sowie bei Kindern mit Trisomie 21 an [5]. Eine Gleichbehandlung der beiden Antikörper in der Versorgungspraxis ist allerdings anzuzweifeln, da bereits basierend auf dem alten Therapiehinweis nur 25 % der Risikopopulation, und somit der damaligen potentiellen Zielpopulation von Palivizumab, durch eine RSV-Prophylaxe vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion geschützt wurden [11]. Es existiert somit eine deutliche Diskrepanz im Hinblick auf die tatsächliche Versorgungsrealität.</p> <p>Eine allgemeine Empfehlung für eine RSV-Prophylaxe bei allen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter bis zur 35. Schwangerschaftswoche bis</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>zu einem Alter von 6 Monaten zu Beginn der RSV-Saison spricht nun ebenfalls die aktuelle S2k-Leitlinie aus. Zudem kann bei weiteren Risikofaktoren wie syndromalen Grunderkrankungen, Immunschwäche oder schweren Lungenerkrankungen eine RSV-Prophylaxe erwogen werden [6].</p> <p><u>Die Bewertung von Nirsevimab auf Basis der aktuellen Empfehlungen führt zu einem Zirkelschluss</u></p> <p>Die im November 2023 und somit nach dem Markteintritt von Nirsevimab beschlossenen Empfehlungen des Therapiehinweises zur wirtschaftlichen Verordnungsweise der RSV-Antikörper Palivizumab und Nirsevimab nimmt der G-BA zum Anlass, die im Februar 2022 an Sanofi kommunizierten Angaben zur Indikation zur Sekundärprophylaxe und Palivizumab-Eignung zu spezifizieren und die Änderungen Sanofi in einem Informationsschreiben im Dezember 2023 mitzuteilen. Demnach gilt für das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Nirsevimab [12]:</p> <ul style="list-style-type: none">- Eine Indikation zur Sekundärprophylaxe weisen nur Kinder mit einer bronchopulmonalen Dysplasie, einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler, Frühgeborene im Alter bis zu 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison und einem Gestationsalter bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche sowie Kinder mit Trisomie 21 auf.- Nur Kinder mit Trisomie 21 sind nicht für Palivizumab geeignet und somit der Fragestellung 2 zuzuordnen. Kinder mit einem der anderen Risikofaktoren sind für Palivizumab geeignet und werden der Fragestellung 1 zugeordnet. | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Auf dieser Einteilung basiert die Nutzenbewertung der beiden Teilpopulationen des IQWiG. Sanofi sieht dieses Vorgehen als nicht sachgerecht an und plädiert dafür, eine Palivizumab-Eignung anhand der Empfehlungen zum Zeitpunkt des Markteintritts von Nirsevimab vorzunehmen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Die Zulassung und der absehbare Markteintritt von Nirsevimab initiierten die Aktualisierungen der S2k-Leitlinie und des Therapiehinweises. Maßgebliche Basis für die überarbeiteten Empfehlungen sind daher wie zuvor beschrieben die neuen Erkenntnisse zu Nirsevimab (siehe die aufgeführten Gründe 1 bis 4), während für Palivizumab nur wenig neue Evidenz vorliegt. Die Änderungen zu Verordnungsempfehlungen für Palivizumab resultieren einzig aus einer gemeinsamen Betrachtung und Gleichsetzung der beiden Antikörper Palivizumab und Nirsevimab. Im Falle der Zuordnung der Risikofaktoren in die Fragestellungen 1 und 2 in der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG basiert die Operationalisierung der Palivizumab-Eignung auf Empfehlungen, die erst durch Nirsevimab angepasst wurden. Dies kann nicht sachgerecht sein.- In § 6 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) heißt es „Abzustellen ist auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde“ [13]. Bezüglich der frühen Nutzenbewertung zu Nirsevimab müssen somit die Empfehlungen vor der Zulassung und | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>dem absehbaren Markteintritt von Nirsevimab für die Operationalisierungen der Palivizumab-Eignung berücksichtigt werden. Aufgrund dessen sollten die Empfehlungen zur RSV-Prophylaxe mit Palivizumab, wie im Dossier umgesetzt, auf dem Therapiehinweis von 2008 und der S2k-Leitlinie von 2018 beruhen.</p> <ul style="list-style-type: none">- Das Vorgehen des IQWiG in der vorliegenden Nutzenbewertung führt dazu, dass mit der Studie HARMONIE eine unter anderem in Deutschland laufende Studie nicht mehr nutzenbewertungsrelevant ist, da für die Teilpopulation mit Indikation der Sekundärprophylaxe laut Nutzenbewertung mit beobachtendem Abwarten nicht mehr die korrekte zVT umgesetzt ist. Die Studie HARMONIE läuft seit August 2022 in Deutschland, Frankreich und dem Vereinigten Königreich und schließt gesunde Kinder im ersten Lebensjahr mit einem Gestationsalter ab 29 Wochen ein, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses gemäß den regionalen Richtlinien nicht für Palivizumab geeignet sind. Daher wurden die Kinder im Kontrollarm nicht behandelt und die zVT beobachtendes Abwarten passend zur Fragestellung 2 für die Studienpopulation ohne Palivizumab-Eignung umgesetzt. In Deutschland wurden bis zum Datenschnitt der primären Analyse (28. Februar 2023) insgesamt 122 Kinder mit einem Gestationsalter bis zur 35. Schwangerschaftswoche und somit mit einer Indikation zur Sekundärprophylaxe eingeschlossen (siehe Modul 4A). Diese Kinder waren gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien nach den deutschen Richtlinien aber nicht für Palivizumab geeignet. In der Nutzenbewertung wird diese Studie allerdings nicht berücksichtigt, da | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>basierend auf den neuen Empfehlungen alle Frühgeborenen mit einem Gestationsalter bis zur 35. Schwangerschaftswoche für Palivizumab geeignet wären. Dieses Beispiel verdeutlicht, dass bei der Operationalisierung der Palivizumab-Eignung nicht auf die neuen Empfehlungen, die auf den neuen Erkenntnissen von Nirsevimab beruhen, sondern gemäß der AM-NutzenV auf die tatsächliche Versorgungssituation ohne Nirsevimab abzustellen ist.</p> <p>Orientiert sich die Operationalisierung der Palivizumab-Eignung an den Empfehlungen der S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2018 und des Therapiehinweises von 2008, dem aus den genannten Gründen sachgerechten Vorgehen, sind, wie in Modul 4A dargelegt, folgende Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe nicht eindeutig für Palivizumab geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none">- Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 29 und 35 Wochen.- Kinder mit Immunschwäche, schweren Lungenerkrankungen wie zystischer Fibrose, neuromuskulären Grunderkrankungen oder Trisomie 21. <p>Für diese Kinder würde dementsprechend beobachtendes Abwarten die rechtmäßige zVT darstellen (Teilpopulation 2). Die Teilpopulation der Studie D5290C00003 sowie die Dossierpopulation der Studie HARMONIE eignen sich daher zur Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab bezüglich der Fragestellung 2: In beiden Studien wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten (umge-</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>setzt durch Placebo bzw. keiner Intervention) bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 29 bis 35 Wochen untersucht.</p> <p><u>Zusammenfassung: Für Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe, die nicht für Palivizumab geeignet sind (Teilpopulation 2), besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten</u></p> <p>Nirsevimab schützt Kinder mit einem erhöhten Risiko effektiv vor RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege und RSV-bedingten Hospitalisierungen und ist dabei genauso gut verträglich wie Placebo bzw. keine Intervention. Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit wurden sowohl in der Teilpopulation der Studie D5290C00003 als auch für die Dossierpopulation der Studie HARMONIE sowie der im Dossier vorgelegten Meta-Analyse nachgewiesen. Das Ziel der Prophylaxe mit Nirsevimab ist die Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion, die durch Infektionen der unteren Atemwege und Hospitalisierungen gekennzeichnet sind. Sowohl die Anzahl an RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege als auch an RSV-bedingten Hospitalisierungen wird durch Nirsevimab verglichen mit beobachtendem Abwarten signifikant reduziert. Für Kinder, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion aufweisen, aber nicht für eine Prophylaxe mit Palivizumab geeignet sind, ergibt sich daher durch eine Prophylaxe mit Nirsevimab ein beträchtlicher Zusatznutzen.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| Teil I 3 | <p>Anmerkung:</p> <p>Für den kombinierten Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege bei den Ergebnissen der Studie MEDLEY berücksichtigt das IQWiG die Auswertung zu Tag 361, da diese Auswertung nach Angaben des IQWiG den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum abdeckt und den höheren Informationsgehalt gegenüber der Auswertung zu Tag 151 bietet. Daher sei die Tag-361-Auswertung nutzenbewertungsrelevant und das IQWiG stellt deren Ergebnisse in den Tabellen 12 und 13 bei der Endpunktkategorie Morbidität dar. Sanofi stimmt dem IQWiG zu, dass die Tag-361-Auswertung einen erhöhten Informationsgehalt bietet, da auch RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege außerhalb der RSV-Saison und somit zwischen Tag 151 und Tag 361 aufgetreten sind.</p> <p>Allerdings muss neben dem Informationsgehalt auch der medizinische Sachverhalt beim Einsatz von RSV-Antikörpern berücksichtigt werden. Auf dieser Basis sind, wie im Weiteren dargelegt, die Informationen aus dem Beobachtungszeitraum Tag 1 bis Tag 151 nicht mit den Erkenntnissen des Zeitraums Tag 152 bis Tag 361 gleichzusetzen. Entsprechend ist das sonst übliche Vorgehen, die Berücksichtigung von Auswertungen mit der längsten Beobachtungs-</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>zeit, bei der Nutzenbewertung im vorliegenden Fall nicht sachgerecht.</p> <p>Nirsevimab dient dem Schutz der Kinder vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion während einer gesamten RSV-Saison und somit der Zeitspanne, in der das RSV verstärkt zirkuliert und die meisten RSV-bedingten Infektionen auftreten. In Deutschland dauert diese RSV-Saison typischerweise von November/Dezember bis März/April und damit etwa 5 bis 6 Monate [14]. In der Studie MEDLEY erhielten alle Kinder ihre RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab bzw. Palivizumab zu Beginn der RSV-Saison (Tag 1), sodass sie im Falle von Nirsevimab durch eine einzige Injektion während der gesamten RSV-Saison (maximal bis Tag 151) höchst effektiv vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion geschützt waren, während der Schutz durch Palivizumab monatlich aufgefrischt werden musste. Aufgrund der Abnahme der Nirsevimab-Konzentration im Blut kann bei Kindern, die Nirsevimab zu Beginn der RSV-Saison erhalten haben, ein Schutz nach der Saison nicht mehr aufrechterhalten werden. Dies ist gemäß dem Anwendungsgebiet von Nirsevimab aber auch nicht das Ziel [1].</p> <p>Außerhalb der RSV-Saison (Tag 151 bis Tag 361) erfolgten ebenfalls keine monatlichen Injektionen von Palivizumab, die den ausreichenden Schutz vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion gewährleis-</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>tet hätten. Entsprechend muss bei einem Wirksamkeitsendpunkt zwingend auch die Zeitspanne berücksichtigt werden, in der sowohl Intervention als auch Kontrolle überhaupt wirksam sind bzw. auf Basis des vorliegenden Anwendungsgebiets sein sollen („während ... RSV-Saison“), weil dort das höchste Risiko einer Infektion und die Notwendigkeit einer Sekundärprophylaxe vorliegt. Dies entspricht der Auswertung des kombinierten Endpunkts RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege zu Tag 151 und somit während der RSV-Saison. Eine zusätzliche Berücksichtigung der Infektionen außerhalb der RSV-Saison (Tag 152 bis Tag 361) würde zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen, da in diesem Zeitraum die in der Studie MEDLEY untersuchten Antikörper nicht mehr wirksam sind und somit kein Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle besteht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es sollten wie im Dossier dargestellt primär die Auswertungen zur Prävention von Infektionen der unteren Atemwege zu Tag 151 berücksichtigt werden. Dies ändert nichts am Bewertungsergebnis, trägt jedoch des medizinischen Sachverhalts der RSV-Prophylaxe sowie dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Nirsevimab Rechnung.</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| <p>Seite I.9 bzw. I.22 Zeile 4-6 bzw. 9-11</p> <p>Seite I.20 Fußnote b</p> | <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG äußert sich zur Zulassung von Palivizumab bei Frühgeborenen wie folgt:</p> <p>„Gemäß der länderspezifischen Zulassung von Palivizumab wurden in Japan Frühgeborene ausschließlich im Alter zwischen 6 bis 12 Monaten und mit einem Gestationsalter von 29 bis 35 Wochen, eingeschlossen.“</p> <p>„Entgegen der europäischen Zulassung von Palivizumab wurden in Japan gemäß der dortigen Zulassung Kinder ausschließlich im Alter von 6 bis 12 Monaten, die als Frühgeborene im GA zwischen 29 und 35 Wochen geboren wurden, eingeschlossen.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nach Erkenntnissen von Sanofi ist Palivizumab in Japan bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter ≤ 28 Wochen bis zu einem Alter von ≤ 12 Monaten und bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 29 bis 35 Wochen bis zu einem Alter von ≤ 6 Monaten zugelassen [15]. Die Studienunterlagen zeigen, dass in Japan alle in die Frühgeborenen-Kohorte (Gestationsalter ≤ 35 Wochen) der Studie MEDLEY eingeschlossenen Kinder maximal 6 Monate alt waren. Aus</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | diesem Grund sollte auf eine spezifische Nennung des Studienein- schlusses von Kindern in Japan verzichtet werden. | |
| Seite 1.9 bzw. 1.24 Zeile 28- 30 bzw. 6-8 | <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG äußert sich zu Studienendpunkten der Studie MEDLEY wie folgt:</p> <p>„Primärer Nutzenendpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind die Gesamtmortalität und Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen.“</p> <p>Sanofi möchte darauf hinweisen, dass die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen den primären Endpunkt der Studie darstellten. In- sofern erscheint die Unterteilung in primäre und sekundäre „Nut- zen“-Endpunkte nicht nachvollziehbar. Zudem war die Gesamtmor- talität kein präspezifizierter Endpunkt der Studie; Todesfälle wurden lediglich innerhalb der Sicherheit erhoben</p> | Wird zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------|--|---|
| | <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Als primärer Endpunkt der Studie MEDLEY sollten die Auswertungen der Kategorie Nebenwirkungen genannt werden. Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt ist der kombinierte Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege.</p> | |
| Seite I.22 Tabelle 7 | <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG gibt in Tabelle 7 unter „Nicht erlaubte Begleitbehandlung“ eine geplante Herzoperation < 6 Monate nach der Randomisierung bei der Charakterisierung der Intervention bei der Studie MEDLEY an.</p> <p>Sanofi möchte darauf hinweisen, dass gemäß Ausschlusskriterien der Studie Kinder nur von der Studie ausgeschlossen wurden, wenn innerhalb von 2 Wochen der Randomisierung eine Herzoperation geplant war.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Als nicht erlaubte Begleitbehandlung sollte auf eine geplante Herzoperation < 2 Wochen nach der Randomisierung verwiesen werden.</p> | Wird zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|--|
| I.57 Spalte Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte | <p>Anmerkung:</p> <p>In Tabelle 20 des Anhangs C gibt nennt das IQWiG sowohl bei der Studie D5290C00003 als auch bei der Studie HARMONIE die Mortalität als sekundären Endpunkt. Gemäß der Studiendokumente wurde in beiden Studien die Mortalität allerdings nur innerhalb der Sicherheit und nicht als (präspezifizierter) sekundärer Endpunkt erhoben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt „Mortalität“ sollte nicht als sekundärer Endpunkt der Studien HARMONIE und D5290C00003 genannt werden.</p> | Wird zur Kenntnis genommen. |
| Teil II 2.5 und 2.6 | <p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung beziffert das IQWiG die Jahrestherapiekosten von Nirsevimab analog zu den Angaben im Dossier mit 1273,91 € und beruft sich auf den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2024. Dies ist grundsätzlich korrekt.</p> <p>Jedoch wurde der Preis von Nirsevimab (Beyfortus®) mit Aktualisierung der Lauer-Taxe vom 15.05.2024 gesenkt. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) der 50-mg- und 100-mg-Fertigspritze Beyfortus® beträgt nun jeweils 453,83 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (24,50 € Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V</p> | <p>Bezeichnung der Therapie: Nirsevimab</p> <p>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte: 427,33 €</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>sowie 2,00 € Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V) ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 427,33 € pro 50-mg- bzw. 100-mg-Fertigspritze Beyfortus®.</p> <p>Unter Berücksichtigung des Verbrauchs von 50 mg als Einmaldosis bei einem Körpergewicht von unter 5 kg und von 100 mg als Einmaldosis bei einem Körpergewicht ab 5 kg entstehen der GKV im Rahmen der ersten RSV-Saison somit Jahrestherapiekosten in Höhe von 427,33 € für die RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab.</p> <p>Damit sind die Kosten um den Faktor 13,0 bis 24,7 geringer als die Kosten für die RSV-Prophylaxe mit Palivizumab, die weiterhin korrekt im Dossier bzw. der Bewertung des IQWiG ausgewiesen sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Rahmen des weiteren Prozesses ist die Aktualisierung der Lauer-Taxe für Nirsevimab vom 15.05.2024 zu berücksichtigen. Entsprechend sind als Jahrestherapiekosten für Nirsevimab pro Patientin bzw. Patient 427,33 € anzusetzen.</p> | |

Literaturverzeichnis

- 1. Sanofi Winthrop Industrie (2022): Beyfortus® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Beyfortus® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Dezember 2023 [Zugriff: 21.12.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-042.
- 3. Frogel MP, Stewart DL, Hoopes M, Fernandes AW, Mahadevia PJ (2010): A systematic review of compliance with palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis. J Manag Care Pharm; 16(1):46-58.
- 4. Wong SK, Li A, Lanctot KL, Paes B (2018): Adherence and outcomes: a systematic review of palivizumab utilization. Expert Rev Respir Med; 12(1):27-42.
- 5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab. [Zugriff: 18.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6264/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab.pdf.
- 6. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (2023): S2k-Leitlinie "Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern" Aktualisierung 2023 / Version 5.0. [Zugriff: 23.10.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2023-09.pdf.
- 7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Palivizumab. [Zugriff: 27.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-694/2008-06-19-AMR4-Palivizumab_BAnz.pdf.
- 8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a Abs. 5b SGB V - Nirsevimab. [Zugriff: 10.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6165/2023-07-20_AM-RL-XII_Nirsevimab_G-006_Zusammenlegung-Verfahren.pdf.
- 9. AstraZeneca AB (1999): Synagis® 50 mg/0,5 ml Injektionslösung; Synagis® 100 mg/1 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- 10. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (2018): S2k-Leitlinie "Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern" Aktualisierung 2017/2018. [Zugriff: 23.02.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab_2018-11.pdf.
- 11. Kliemt R, Kossack N, Wick M, Poshtiban A, Diller GP, Bangert M, et al. (2023): EPH70 Claims Data Analysis of Health Care Resource Use and Costs of Respiratory Syncytial Virus Prevention in Infants in Germany.
- 12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Information zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2022-B-042.
- 13. Bundesministerium der Justiz - Bundesamt für Justiz (2011): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 10.06.2024]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.

- 14. Robert Koch-Institut (RKI) (2024): Epidemiologisches Bulletin 1/2024. RKI-Ratgeber RSV-Infektionen. [Zugriff: 12.01.2024]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/01_24.pdf?blob=publicationFile.
- 15. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (2017): Summary of investigation results Palivizumab (genetical recombination). [Zugriff: 04.06.2024]. URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000220048.pdf>.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 18.06.2024 |
| Stellungnahme zu | Nirsevimab - 2024-03-01-D-1044 |
| Stellungnahme von | <i>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Siehe unten | |
| <p>Sehr geehrter Herr Prof. Hecken, sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>Im Juli 2023 hatte sich die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) bereits in einem Stellungnahmeverfahren des G-BA zu dem Arzneimittel Synagis® mit dem Wirkstoff Palivizumab sowie dem Arzneimittel Beyfortus® mit dem Wirkstoff Nirsevimab geäußert. (Brief vom 31.07.2023)</p> <p>Mit Palivizumab steht für Hochrisiko-Patienten ein bewährtes und gut untersuchtes Präparat zur Prophylaxe zur Verfügung. Der Einsatz des neuen mAB Nirsevimab kann (gemäß der AWMF LL 048-012 bislang bei Hochrisiko-Patienten) nach individueller Nutzen-Risikobewertung alternativ zu Palivizumab erwogen werden. Für eine eindeutig präferentielle Empfehlung von Nirsevimab gegenüber dem teureren, aufwändiger und belastender (5 Injektionen statt 1 Injektion) zu applizierenden mAB Palivizumab waren bislang Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in dieser Gruppe der Hochrisiko-Patienten nicht ausreichend vorhanden.</p> <p>Bei der Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung (Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt ist) konkretisiert der G-BA in seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass derzeit nur Kinder mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonale Dysplasie, ohne</p> | <p>Ein Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, liegen somit keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>häemodynamisch relevante angeborene Herzfehler, die nicht als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden) einen Zusatznutzen für Nirsevimab zeigen. Die Impfung mit Palivizumab von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 29 und 35 Schwangerschaftswochen sowie Kindern mit neuromuskulärer Grunderkrankung, schwerer chronischer Lungenerkrankung wie zystische Fibrose, Immunschwäche oder Trisomie 21 war allerdings auch schon in der bisherigen AWMF-Leitlinie als „kann-Empfehlung“ vorhanden, wurde aber von den niedergelassenen Kollegen aufgrund des hohen Preises und der schweren Umsetzbarkeit nicht in relevantem Ausmaß angewandt.</p> <p>Die DGPI schlägt daher vor, dass die Empfehlung des IGWiG bzw. G-BA sich an der zeitnah zu erwartenden, wissenschaftlichen Empfehlung und Einschätzung der STIKO orientiert, die sich in ihrer Beschlussvorlage für den universellen Einsatz von Nirsevimab ausspricht, spricht für die Impfung aller Kinder (inklusive der Risikokinder). Die Empfehlung der STIKO basiert auf Grundlage von mehreren randomisiert-kontrollierten Studien, die wir auch in unserer letzten Stellungnahme ausführlich diskutiert haben. Die DGPI sieht es als sehr wahrscheinlich an, dass sowohl Nutzen und Verträglichkeit von Nirsevimab bei Hochrisikokindern ähnlich wie bei gesunden Neugeborenen ist. Dies ist auch durch die breite Anwendung in der Saison 2023/2024 in Ländern wie USA, Frankreich, Luxemburg und Spanien (Galizien, Valencia) gut belegt. Darüber hinaus sollte bei der Nutzenbewertung auch der aktuelle Preis von Nirsevimab berücksichtigt werden, der seit dem 16. Mai von 1.350,03 Euro auf 453,83 Euro gesenkt wurde.</p> <p>Nicht zuletzt ist von Bedeutung, dass mindestens 4, wohl eher 5 zusätzliche Gaben von Palivizumab mit einer erheblichen Belastung einhergehen, die im</p> | |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Gegensatz zu allen Bemühungen einer entwicklungsfördernden Betreuung steht. Außerdem stellen zusätzliche Praxisbesuche während der RSV-Saison ein erhöhtes Infektionsrisiko für Kinder mit einem medizinischen Risiko dar.</p> <p>Die zu erwartende STIKO-Empfehlung sollte auch die Grundlage für die weiteren Beschlüsse des GBA zur Kostenerstattung darstellen.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie

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

Literaturverzeichnis

1. Griffin MP et al. *N Engl J Med.* 2020;383(5):415-425.
3. Hammitt LL et al. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837-846.
4. Domachowske J et al. *N Engl J Med.* 2022;386(9):892-894.
5. Drysdale SB et al. *N Engl J Med.* 2023 Dec 28;389(26):2425-2435.
6. Tenenbaum T et al. *Infection* 2022; 50:1587–1590
7. López-Lacort M et al. *Euro Surveill.* 2024;29(6):pii=2400046.
8. Ernst C et al. *Euro Surveill.* 2024;29(4):pii=2400033.
9. Ezpelata G et al. *Vaccines* 2024, 12, 383.
10. Moline H et al. *MMWR* 2024; 73 (9)
11. Ares-Gómez S et al. *Lancet Infect Dis* 2024 Published Online April 30
12. Kliemt et al. *Value in Health* 2023; 26(12), Supplement 215

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

| | |
|-------------------|-----------------------------------|
| Datum | 20. Juni 2024 |
| Stellungnahme zu | Nirsevimab/Beyfortus® |
| Stellungnahme von | <i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA hat seinen bisherigen Therapiehinweis zum RSV-Antikörper Palivizumab am 2. November 2023 neu gefasst unter Berücksichtigung der neuen Evidenz zu Nirsevimab. Der Beschluss ist seit dem 18.01.2024 in Kraft. Damit legt der G-BA fest, für welche Kinder mit einem hohen Risiko für schwere Krankheitsverläufe die Verordnung von RSV-Antikörpern von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen wird. Ein hohes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf durch RSV und eine wirtschaftliche Verordnungsweise besteht laut G-BA beispielsweise bei Frühgeborenen im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, bei Kindern bzw. Säuglingen mit bronchopulmonaler Dysplasie, bei Kindern bzw. Säuglingen mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern, oder mit Trisomie 21 [1].</p> <p>In der vom IQWiG erfolgten Nutzenbewertung zu Nirsevimab orientiert sich die Charakterisierung der Populationen 1A sowie der Population 2A an den Empfehlungen des neu gefassten Therapiehinweises [1].</p> <p>Hier möchte MSD - unter Hinweis auf die aktualisierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie [2] - anmerken, dass es weitere Frühgeborene, Säuglinge und Kinder mit einem erhöhten Risiko für schwere Erkrankungen durch RSV gibt, für die eine Indikation zur Sekundärprophylaxe berücksichtigt werden könnte. Hierzu zählen z. B. Kinder mit angeborenen Fehlbildungen.</p> | <p>Gemäß des Therapiehinweises zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 2. November 20232 stellt die Intervention für folgende Kinder eine Sekundärprophylaxe dar: Kinder, die wegen einer bronchopulmonalen Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten, Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern, Kinder mit Trisomie 21 und Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (SSW) (34 (+6)) geboren wurden.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

Literaturverzeichnis

[1] Gemeinsamer Bundesausschuss, IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie: Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. 2024. Zugriff: 17.06.2024. URL: [AM-RL-IV-Therapiehinweise_2024-01-18.pdf \(g-ba.de\)](#)

[2] Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (2023): S2k-Leitlinie "Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern" Aktualisierung 2023 / Version 5.0. [Zugriff: 11.06.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2023-09.pdf

5.4 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

| | |
|-------------------|------------------------|
| Datum | 24. Juni 2024 |
| Stellungnahme zu | Nirsevimab (Beyfortus) |
| Stellungnahme von | Pfizer Pharma GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Posologie der RSV-Antikörper:</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass die einmalige Gabe von Nirsevimab im Vergleich zur fünfmaligen Wiederholung der Injektion von Palivizumab in der Versorgung potenziell zu einer verbesserten Compliance führt (1). Auch wenn die Applikationshäufigkeit eines Wirkstoffs kein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist, führt sie doch zu weniger Durchbruchinfektionen während der gesamten RSV-Saison. Hierdurch sind Vorteile von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab in der Versorgung zu erwarten.</p> | <p>Wird zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

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

Literaturverzeichnis

- (1) Wong, S. K., Li, A., Lanctôt, K. L., & Paes, B. (2017). Adherence and outcomes: a systematic review of palivizumab utilization. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 12(1), 27–42. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1401926>

5.5 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 20.06.2024 |
| Stellungnahme zu | Wirkstoff Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison) |
| Stellungnahme von | <i>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Im Oktober 2022 wurde für das Nirsevimab-haltige Arzneimittel Beyfor-tus® zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison zugelassen. (¹G-BA, 2023)</p> <p>Nirsevimab ist zugelassen zur „Prävention von Respiratorischen-Synzytial-Virus(RSV)- Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison“. (²Sanofi, 2024)</p> <p>Zum wirtschaftlichen Einsatz von Nirvesimab liegt ein Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) (Inkrafttreten: 18.01.2024) (³G-BA, 2023) vor. In diesem schränkt der G-BA den Einsatz von gegen das RSV gerichtete Antikörper auf Kinder mit höherem Risiko für schwere Infektionsverläufe ein, da nur hier ein Einsatz als wirtschaftlich anzusehen ist.</p> <p>Sanofi/ der pharmazeutische Unternehmer hat für seinen RSV-Antikörper eine signifikante Preisänderung vorgenommen. Nirsevimab kostete mit Markteinführung 1350,03 Euro (Apothekenverkaufspreis) und wurde zum 15. Mai auf 453,83 Euro (AVP) gesenkt. (⁴Apotheke adhoc, 2024)</p> <p>Mit Veröffentlichung des G-BA Beschluss über Zusatznutzen zu Nir-sevimab sieht GSK es daher als angemessen an, den Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern</p> | <p>Gemäß des Therapiehinweises zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 2. November 2023 stellt die Intervention für folgende Kinder eine Sekundärprophylaxe dar: Kinder, die wegen einer bronchopulmonalen Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten, Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern, Kinder mit Trisomie 21 und Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (SSW) (34 (+6)) geboren wurden.</p> |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| aufzuheben, da mit Veröffentlichung eine vollständige Nutzenbewertung zu einem RSV-Antikörper für Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder vorliegt. | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

1. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab 2023 21.06.2024. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9935/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab_TrG.pdf.
2. Sanofi, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Beyfortus® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Beyfortus® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 2024 21.06.2024. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024014/Beyfortus%2050mg%20Injektionsl%C3%B6sung%20in%20einer%20Fertigspritze%20%2F%20Beyfortus%20100%20mg%20Injektionsl%C3%B6sung%20in%20einer%20Fertigspritze>.
3. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab 2023 21.06.2024. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6264/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab_BAnz.pdf.
4. Apotheke adhoc. Sanofi senkt Preis für Beyfortus 2024 21.06.2024. Available from: <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pharmazie/sanofi-senkt-preis-fuer-beyfortus/>.

5.6 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 24. Juni 2024 |
| Stellungnahme zu | Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege), Nr. 1796, A24-27, Version 1.0, Stand: 29.05.2024 |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de) |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Einleitung</p> <p>Nirsevimab ist ein rekombinanter, neutralisierender, modifizierter, humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa(IgG1κ)-Antikörper gegen die Präfusionskonformation des Fusionsproteins des Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV). Nirsevimab bindet an ein hoch-konserviertes Epitop an der Antigenbindungsstelle des Präfusions-proteins und hemmt die Membranfusion im Prozess des Viruseintritts.</p> <p>Nirsevimab ist seit dem 31. Oktober 2022 zugelassen zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison (1).</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | |
|-----------------|--|---|------------|---|---|---|-------------|---|---|------------------------|------------------------------------|
| | <p><u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nirsevimab</p> <table border="1" data-bbox="331 679 1205 1070"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 679 450 751">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 679 920 751">Indikation</th> <th data-bbox="920 679 1205 751">Zweckmäßige Vergleichstherapie^{a,b}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 751 450 911">1</td> <td data-bbox="450 751 920 911">Kinder während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist^d</td> <td data-bbox="920 751 1205 911">Palivizumab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 911 450 1070">2</td> <td data-bbox="450 911 920 1070">Kinder während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist^d</td> <td data-bbox="920 911 1205 1070">beobachtendes Abwarten</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 1070 1205 1358"> a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Für Nirsevimab zur Prävention von Infektionen der unteren Atemwege bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) zu Beginn ihrer 1. RSV-Saison, bei denen es sich nicht um eine Sekundärprophylaxe handelt, wird keine ZVT bestimmt, da diese Indikation derzeit nicht in den Geltungsbereich des § 35 a SGB V fällt. c. Für bestimmte Kinder stellt die Intervention eine Sekundärprophylaxe dar: <ul style="list-style-type: none"> • Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika. </p> | Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b} | 1 | Kinder während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist ^d | Palivizumab | 2 | Kinder während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist ^d | beobachtendes Abwarten | <p>Wird zur Kenntnis genommen.</p> |
| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b} | | | | | | | | | |
| 1 | Kinder während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist ^d | Palivizumab | | | | | | | | | |
| 2 | Kinder während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^c von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist ^d | beobachtendes Abwarten | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (z. B. relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung). • Kinder mit Trisomie 21 • Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden <p>d. Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 02.11.2023 ist zu berücksichtigen. Zu Fragestellung 2 konkretisiert der G-BA, dass derzeit nur Patientinnen und Patienten mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonale Dysplasie, ohne hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler, die nicht als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden) von dieser Patientengruppe umfasst sind.</p> <p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetz-buch</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.</p> | |
| | <p><u>Eingereichte Daten</u></p> <p><u>Fragestellung 1</u></p> <p>Es wurden Daten aus einer Studie des pharmazeutischen Unternehmers (pU) eingereicht.</p> <p>Die Studie MEDLEY (2) ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie der Phase II/III zum Vergleich von Nirsevimab mit Palivizumab bei Kindern in ihrem ersten Lebensjahr, die in ihre erste RSV-Saison eintreten. Die Studie umfasst zwei Kohorten: eine Frühgeborenen-Kohorte und eine Ko-horte mit Kindern, die an einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) oder einem hämodynamisch angeborenen Herzfehler (Congenital Heart Defect (CHD)) vorerkrankt sind. Insgesamt wurden 925 Kinder in die Studie eingeschlossen, 615 Kinder in die Frühgeborenen-Ko-horte und 310 Kinder in die BPD/CHD-Kohorte. In den Interventions-arm wurden 616 Kinder und</p> | <p>Wird zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>in den Vergleichsarm 309 Kinder rand-omisiert. Die geplante Nachbeobachtung war für alle Kinder 360 Tage nach der ersten Dosis (d. h. bis Tag 361). Ausschließlich die Kinder der BPD/CHD-Kohorte erhielten auch in der zweiten RSV-Saison eine Studienmedikation. Für die Nutzenbewertung ist die zweite RSV-Saison nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.</p> <p>Für Fragestellung 1 bestand für die Endpunkte Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nirsevimab und der ZVT, somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Eine weitere Einschränkung stellt die geringe Anzahl von RSV-Infektionen dar, die auf Grund der nicht pharmazeutischen Maßnahmen während der Corona-Pandemie während der Studienzeiträume auf-getreten sind: In der MEDLEY-Studie wurde der kombinierte End-punkt „RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege“ im Nir-sevimab-Arm bei 12/616 (1,9 %) und im Palivizumab-Arm bei 7/309 (2,3 %) Patientinnen und Patienten erreicht. Diese niedrigen Zahlen erschweren die statistische Aussagekraft.</p> <p><u>Fragestellung 2</u></p> <p>Es wurden Daten aus zwei Studien des pU eingereicht.</p> <p>Die Studie D5290C00003 (3) ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase II.</p> <p>Die Studie HARMONIE (4) ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, offene Studie der Phase III.</p> <p>Bei den für die frühe Nutzenbewertung relevanten Patientinnen und Patienten in diesen zwei Studien wäre allerdings Palivizumab eben-falls</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | angezeigt gewesen, so dass diese Daten für die Beantwortung von Fragestellung 2 nicht relevant sind. Geeignete Daten für Fragestellung 2 wurden somit nicht eingereicht, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. | |
| | <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Für Fragestellung 1 bestand für die Endpunkte Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nirsevimab und der ZVT, somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>In den eingeschlossenen Studien wurde die ZVT nur teilweise umgesetzt. Der pU zieht für die Nutzenbewertung zum Teil nicht die relevanten Kollektive heran, dies erschwert die Übertragung der Ergebnisse auf die Versorgung.</p> <p>Die praktische Relevanz von Nirsevimab besteht jedoch in der Reduktion von Applikationsfrequenz und Therapiekosten bei gleich wirksamer und sicherer Sekundärprophylaxe mit Nirsevimab gegenüber Palivizumab, sowie in der Verfügbarkeit eines für Kinder im ersten Lebensjahr ohne spezifische Einschränkungen zugelassenen Wirkstoffs. Dessen ärztliche Anwendungsindikation wird allerdings durch die Therapiehinweise des G-BA (5) erheblich eingeschränkt gegenüber den Empfehlungen der aktualisierten S2k-Leitlinie (6).</p> <p>Es ist hervorzuheben, dass ca. 2/3 der Säuglinge, die auf Grund einer RSV-Infektion hospitalisiert werden müssen, keine Risikofaktoren aufweisen (7, 8).</p> <p>Allerdings schützen hohe Antikörpertiter nicht unbedingt gegen eine RSV-Infektion, es wird primär die Schwere der RSV-Infektion beeinflusst. Die</p> | Wird zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>zelluläre Immunität dürfte von wesentlich größerer Bedeutung sein wie es die schweren, z. T. tödlichen Verläufe bei kombinierter schwerer Immundefizienz (SCID) und Leukämien belegen. Der Endpunkt Hospitalisierung kann schwach und ungenau sein, abhängig von der Definition der Kriterien für eine Hospitalisierung.</p> <p>Die für 2024 vorgesehene, evidenzbasierte Stellungnahme der STIKO bleibt abzuwarten.</p> <p>Für Fragestellung 2 wurden keine geeigneten Daten eingereicht, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p> <p>Wie vom IQWiG herausgearbeitet, war ein großer Teil der eingeschlossenen Frühgeborenen bei Einschluss < 6 Monate alt und somit für Palivizumab geeignet.</p> <p>Für Fragestellung 2 hätten nicht nur Kinder mit Trisomie 21, sondern auch solche mit einem durch immunologische, neuromuskuläre oder andere pneumologische Grundkrankheit als BPD erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf der RSV-Infektion berücksichtigt werden sollen, für welche der Therapiehinweis des G-BA eine individuelle Verordnung mit Begründung in der Patientenakte zulässt. Für diese Gruppe legt der pU allerdings keine Daten vor.</p> <p>Auch wenn kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen unter Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab festgestellt wurde, sind die Einträge in der HARMONIE-Studie zu schweren Nebenwirkungen im Nirsevimab-Arm mit sieben Fällen von Krampfanfällen (7/4015 vs. 2/4020 in der Kontrollgruppe) sowie einem Fall von Herzstillstand (1/4015 vs. 0/4020 in der Kontrollgruppe) beachtenswert (9) .</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p><u>Fazit</u></p> <p>Bei Kindern, während ihrer ersten RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, ist für Nir-sevimab ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Bei Kindern, während ihrer ersten RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, ist für Nirsevimab ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> | <p>Ein Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, liegen somit keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> |

Literaturverzeichnis

1. Sanofi Winthrop Industrie. Fachinformation "Beyfortus 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Dezember; 2023.
2. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K et al. Safety of Nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. *N Engl J Med* 2022; 386(9):892–4. doi: 10.1056/NEJMc2112186.
3. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med* 2020; 383(5):415–25. doi: 10.1056/NEJMoa1913556.
4. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. *N Engl J Med* 2023; 389(26):2425–35. doi: 10.1056/NEJMoa2309189.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab. Berlin; 2.8.2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6264/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab_BAnz.pdf.
6. Liese, J., Forster, J., Herting, E. S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern; 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2023-10.pdf (letzter Zugriff: 14.06.2024).
7. Arriola CS, Kim L, Langley G, Anderson EJ, Openo K, Martin AM et al. Estimated burden of community-onset respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children aged <2 years in the United States, 2014-15. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 9(5):587–95. doi: 10.1093/jpids/piz087.
8. Rha B, Curns AT, Lively JY, Campbell AP, Englund JA, Boom JA et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among young children: 2015-2016. *Pediatrics* 2020; 146(1). doi: 10.1542/peds.2019-3611.
9. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2023; 389(26):2425–35. doi: 10.1056/NEJMoa2309189.

5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 24.06.2024 |
| Stellungnahme zu | Nirsevimab (Beyfortus) |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juni 2024 eine Nutzenbewertung zu Nirsevimab (Beyfortus) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Nirsevimab ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)- Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer 1. RSV-Saison. Der G-BA unterscheidet zwischen Kindern während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab A) angezeigt ist und B) nicht angezeigt ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt der G-BA für Patientengruppe A) Palivizumab und bei B) beobachtendes Abwarten. Für beide Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden. Der Hersteller beansprucht für Patientengruppe A) einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und für B) einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten,</p> | <p>Wird zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Nirsevimab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. Juli 2024

von 12:00 Uhr bis 12:34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Damm

Frau Dr. Koop

Frau Dr. Wuelfing

Frau Zietze

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

Herr Prof. Dr. Knuf

Herr Prof. Dr. Tenenbaum

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

Herr Prof. Dr. Rascher

Herr Prof. Dr. Niehues

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

Frau Ullraum

Frau Dr. Solleder

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

Frau Lade

Frau Hänsel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Juranek (nicht zugeschaltet)

Frau Münch (nicht zugeschaltet)

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben Montag, einen Anhörsungstag. Wir sind jetzt bei Nirsevimab, aber nicht bei dem Bereich, den wir in der vergangenen Woche im Plenum hatten, aktuelle STIKO-Empfehlung und zu der Frage: „Wie geht es weiter?“, bei der Prophylaxe von Kindern vor ihrer ersten RSV-Saison, sondern wir sind hier im Bereich Prävention von RSV-Erkrankungen bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison, hier in der Indikation zur Sekundärprophylaxe. Der andere Bereich muss zunächst durch Rechtsverordnung über das BMG geregelt werden. Dann wird es hier weitergehen.

Wir haben als Basis der heutigen Anhörung das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Mai dieses Jahres. Wir haben zu dieser Dossierbewertung Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis bekommen, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, von Pfizer Pharma, von GlaxoSmithKline, von MSD Sharp & Dohme und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Ich muss für das Wortprotokoll die Anwesenheit feststellen. Für Sanofi-Aventis sind Herr Dr. Damm, Frau Dr. Koop, Frau Dr. Wuelfing und Frau Zietze anwesend, für die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie Herr Professor Dr. Knuf und Herr Professor Dr. Tenenbaum, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Rascher und Herr Professor Dr. Niehues, von MSD Sharp & Dohme Frau Ullraum und Frau Dr. Solleder, von Pfizer Frau Lade und Frau Hänsel – Frau Juranek und Frau Münch von GlaxoSmithKline sind nicht zugeschaltet – sowie vom vfa Herr Bussilliat.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das für Sanofi? – Bitte schön, Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Danke schön, Herr Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die einleitenden Worte und für die Gelegenheit, die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Nirsevimab in der Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege, verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus, kurz RSV, bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison zu diskutieren. Ich möchte kurz das anwesende Team vorstellen. Mit mir im Raum sind Frau Dr. Wuelfing als medizinische Leitung für die Kinderimpfstoffe, Herr Dr. Damm als EBM/HEOR-Lead für Impfstoffe, Frau Dr. Koop, verantwortlich für das Nutzendossier. Mein Name ist Henny Zietze. Ich leite den Bereich Evidenzbasierte Medizin/HEOR bei Sanofi.

Mit Nirsevimab sprechen wir heute über einen außergewöhnlichen Wirkstoff und auch über ein außergewöhnliches Verfahren. Nirsevimab ist ein monoklonaler Antikörper, der mittels passiver Immunisierung Säuglinge vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion schützt. Beim RSV handelt es sich um das bedeutendste Atemwegspathogen bei Säuglingen, das bei schweren Verläufen die unteren Atemwege infiziert. Die Säuglinge leiden beispielsweise an einer Bronchiolitis oder Pneumonie, die aufgrund der schlechten Sauerstoffversorgung oder des schlechten Allgemeinzustandes des Säuglings eine Behandlung im Krankenhaus erfordern können – wir sprechen hier von bis zu 23.000 Fällen pro Jahr in Deutschland –, die in sehr seltenen Fällen tödlich enden. Durch eine einzige Injektion senkt Nirsevimab das Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung bei Frühgeborenen gegenüber beobachtendem Abwarten um 87 Prozent. Von diesem hochwirksamen Schutz vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion können alle Säuglinge profitieren, da Nirsevimab für alle Säuglinge im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison zugelassen ist. Daher hat sich in diesem Jahr – auch das eine Besonderheit für diesen Wirkstoff – parallel zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung die STIKO mit

Nirsevimab befasst und vor knapp zwei Wochen eine Empfehlung zur RSV-Prophylaxe bei allen Säuglingen unter sechs Monaten ausgesprochen.

Heute, wie von Herrn Hecken eingangs bereits erwähnt, sprechen wir jedoch explizit über die Säuglinge, für die Nirsevimab eine Sekundärprophylaxe darstellt, da nur diese vom G-BA bewertet werde. Diese Säuglinge haben, obwohl sie sich noch in ihrem ersten Lebensjahr befinden, bereits gesundheitliche Probleme und müssen vor weiteren, potentiell lebensgefährlichen Infektionen wie einer RSV-Infektion geschützt werden. Vor Nirsevimab gab es mit Palivizumab, ebenfalls einem Antikörper zur passiven Immunisierung, nur eine Möglichkeit zur RSV-Prophylaxe. Der Einsatz von Palivizumab wurde allerdings aufgrund der spezifischen Zulassung und weiterer limitierender Empfehlungen in der relevanten deutschen Leitlinie und einem im Jahr 2008 beschlossenen Therapiehinweis mit Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise auf spezifische Risikofaktoren beschränkt. Aufgrund dessen betrachten wir zwei unterschiedliche Populationen mit Indikation zur Sekundärprophylaxe. Es sind zum einen Säuglinge, die aufgrund ihrer Komorbidität für Palivizumab geeignet sind, zum anderen Säuglinge, die zwar ein erhöhtes Risiko aufweisen, aber nicht für Palivizumab geeignet sind und für die beobachtendes Abwarten die korrekte Vergleichstherapie darstellt.

Eine weitere Besonderheit des Verfahrens zu Nirsevimab ist der zeitliche Ablauf, da zwischen der Zulassung von Nirsevimab und dem Beginn des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung 16 Monate lagen. In der Zwischenzeit, im Herbst 2023, erfolgte eine Überarbeitung sowohl der Leitlinie als auch des besagten Therapiehinweises. Grundlage der nun weiter gefassten Empfehlungen, besonders im Hinblick auf die RSV-Prophylaxe bei Frühgeborenen, bilden erstens die qualitativ bessere Evidenz zur RSV-Prophylaxe genau bei dieser Risikopopulation sowie die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit und zweitens die deutlich niedrigeren Therapiekosten von Nirsevimab. Dies hat direkt Einfluss auf die Angaben zur wirtschaftlichen Verordnungsweise im Therapiehinweis, wobei allerdings Nirsevimab und Palivizumab inhaltlich komplett gleichgesetzt werden. Dies hatten wir bereits während des dortigen Verfahrens kritisch kommentiert. Obwohl es also keine Neuerung bei Palivizumab gab, hat sich damit allein durch die Zulassung und Markteinführung von Nirsevimab die theoretisch für Palivizumab geeignete Population vergrößert und damit auch die Basis für die Einteilung der Population. Gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch auf die Versorgungssituation ohne das zu bewertende Arzneimittel abzustellen. Daher sind aus Sicht von Sanofi die Empfehlungen der Leitlinie und des Therapiehinweises vor der Aktualisierung 2023 zu berücksichtigen. Andernfalls führt die Bewertung von Nirsevimab vor dem Hintergrund der angepassten Empfehlungen für Nirsevimab zu einem Zirkelschluss.

Basierend auf den ursprünglichen Empfehlungen haben wir zwei Studien vorgelegt, die Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 29 bis 35 Wochen untersuchen. Bei einer dieser Studien handelt es sich um die Studie HARMONIE, die seit August 2022 in drei europäischen Ländern, darunter auch Deutschland, läuft. Eine Palivizumab-Eignung der Säuglinge ist dabei laut Studienprotokoll explizit ausgeschlossen. Die Studie wird vom IQWiG jedoch aktuell nicht mehr herangezogen, weil diese Säuglinge nach neuer Definition plötzlich doch Palivizumab erhalten sollen. Sowohl die Studie HARMONIE als auch die Phase-IIb-Studie und deren metaanalytische Auswertung zeigen eindrucksvoll den beträchtlichen Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten, da schwere Verläufe einer RSV-Infektion vermieden werden und nur noch in Einzelfällen auftreten. Weiterhin weist Nirsevimab auch bei Säuglingen mit einer Palivizumab-Eignung einen Zusatznutzen auf. Da bei Nirsevimab nur eine Injektion notwendig ist, wird die Belastung für Säuglinge minimiert. Außerdem reduziert sich der logistische Aufwand zur RSV-Prophylaxe in der pädiatrischen Versorgung deutlich. Zudem werden die Säuglinge nur einmal den Krankheitserregern in der Kinderarztpraxis ausgesetzt.

Zusammenfassend sollte aus Sicht von Sanofi die Bewertung von Nirsevimab vor dem Hintergrund der Versorgungssituation ohne das zu bewertende Arzneimittel stattfinden, weshalb die bis zum Sommer 2023 gültigen Empfehlungen zur Definition der Population heranzuziehen sind. Auf dieser Basis zeigen die erwähnten Studien einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten bei Säuglingen, die nicht für Palivizumab geeignet sind.

In der zweiten Teilpopulation rechtfertigen die Vorteile der einmaligen Injektion von Nirsevimab gegenüber den anfallenden fünf Gaben von Palivizumab einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Position von Sanofi wird durch die kürzlich ausgesprochene Empfehlung der STIKO zu Nirsevimab gestärkt. Die STIKO erkennt durch ihre Empfehlung für eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab bei allen Säuglingen unter sechs Monaten nicht nur den beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten an, sondern sagt auch: „Zusammen betrachtet mit der positiven Effektivität in allen Endpunkten ist daher bei Säuglingen mit Risikofaktoren der Einsatz von Nirsevimab dem bisherigen Einsatz von Palivizumab überlegen.“

Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich auf Ihre Fragen und die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Zietze, für diese Einführung. – Die erste Frage geht an die Kliniker, Herrn Professor Tenenbaum, Herrn Professor Knuf sowie die Vertreter der AkdÄ, Herrn Rascher und Herrn Niehues: Wie schätzen Sie den Stellenwert von Nirsevimab in der Versorgungspraxis ein? Es fällt schwer, ohne dass wir die STIKO-Empfehlung im Hinterkopf haben, weil wir in einem anderen Setting sind. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Tenenbaum.

Herr Prof. Dr. Tenenbaum (DGPI): Wie wir in unserer Stellungnahme ausgeführt haben, ist es in den bisherigen AWMF-Empfehlungen so gewesen, dass wir die Empfehlungen schon breiter angesetzt hatten, in der Abstufung „sollte“ und „kann“, und mehr Gruppen, als diese Prophylaxe tatsächlich bekommen haben, nämlich die Patienten mit schwerem Herzfehler oder mit bronchopulmonaler Dysplasie. Die anderen hätten es theoretisch auch bekommen können, aber aufgrund des Preises und auch der Situation der Versorgung mit dem Produkt war es einfach nicht möglich. Das haben viele Kinder- und Jugendärzte nicht umgesetzt. Die Erstattung war auch nicht einfach. Wenn man sich die gesamte Versorgungslage anschaut, wie überhaupt Palivizumab auch bei denen, wo wir das als höchste Dringlichkeit gesehen haben, umgesetzt wurde, war das aufgrund verschiedener Faktoren nicht 100 Prozent, sondern deutlich unter 50 Prozent. Dementsprechend denke ich, dass der Nutzen in einer breiteren Population schon damals absehbar und mit der neuen Studienlage, zwar mit einem anderen Produkt, aber mit vergleichbarem Ansatz, als sehr hoch einzuschätzen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Tenenbaum. – Ergänzungen, Herr Professor Knuf?

Herr Prof. Dr. Knuf (DGPI): Vielen Dank. – Ich möchte den Punkt betonen, dass es sich hier um eine Einmalgabe handelt. Das ist aus neonatologischer Sicht ein erheblicher Vorteil, weil man unter entwicklungsneurologischen Aspekten und auch unter einer Infektionsgefährdung den Risikoneugeborenen mit Herzfehlern, die auch in der Leitlinie genannt sind, weitere Besuche und medizinische Interventionen erspart. Das ist, finde ich, ein deutlicher Zusatznutzen.

Das Zweite. Die Studienlage mit Blick auf die Reifgeborenen zeigt gute Effektivitätsdaten, die wir zur Verfügung haben, die in dieser Qualität für Palivizumab so nicht vorlagen, als Palivizumab eingeführt worden ist, und weiterhin nicht vorliegen. Insofern schließe ich mich den Ausführungen von Herrn Tenenbaum gerne an und möchte noch einmal den Zusatznutzen über die Einmalgabe und die Studienlage betonen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knuf. – Ergänzungen, Herr Professor Rascher?

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Herr Professor Niehues könnte aus infektiologischer Sicht etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Niehues.

Herr Prof. Dr. Niehues (AkdÄ): Wir haben die Endpunkte der Studien analysiert. Die Endpunkte in Bezug auf Nirsevimab und zuvor schon auf Palivizumab waren so, dass es sich hier um die Verkürzung der Hospitalisierungsdauer handelt. Das ist ein relativ schwacher Endpunkt, der nicht unbedingt mit der Krankheitsschwere korreliert. Es gibt verschiedene Faktoren, die dazu führen, dass Kinder in das Krankenhaus aufgenommen werden. Da finden wir die Endpunkte relativ schwach. Im Vergleich Nirsevimab zu Palivizumab ist der Zusatznutzen anhand der klinischen Daten nicht gezeigt. Das muss man klar sagen. Zuletzt muss man auch bedenken, dass es, wenn man über Deutschland hinaus sieht, in Europa Länder gibt, etwa die Schweiz oder Großbritannien, die schon früher keine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab gemacht haben, weil sie von den Endpunkten, die relativ schwach sind, nicht überzeugt waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Niehues. – Ich habe nun eine Wortmeldung von Herrn Professor Tenenbaum. Bitte schön, Herr Tenenbaum.

Herr Prof. Dr. Tenenbaum (DGPI): Ich weiß nicht, ob ich es akustisch richtig verstanden habe; deine Stimme war verzerrt. Hast du von der Verkürzung der Hospitalisierung gesprochen? – Wenn das so war, ist es nicht richtig. In den Studien geht es um eine Ja-Nein-Frage, Hospitalisierung, ja oder nein. Die drei großen „New England Journal“-Studien mit Nirsevimab hatten immer die Frage Hospitalisierung, ja oder nein, nicht die Verkürzung zum Gegenstand. Das ist schon ein starker Endpunkt. Die Verkürzung wäre ein schwacher Endpunkt; da stimme ich dir zu. Aber das war nicht Gegenstand der Studien. Von daher muss das klargestellt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tenenbaum. – Herr Professor Niehues, Sie sind direkt gefragt.

Herr Prof. Dr. Niehues (AkdÄ): Da müsste man in die Studien hineingehen. Wie ich die alten Daten von Palivizumab kenne, ging es um die Verkürzung der Krankheitsdauer.

(Herr Prof. Dr. Knuf (DGPI): Das ist auch richtig! Weiterer Zuruf: Es ist auch kommentiert!)

Ja/Nein spielt auch eine Rolle, aber das ändert nichts daran, dass es 30 verschiedene Faktoren gibt, warum die Kinder in ein Krankenhaus aufgenommen werden. Die Endpunkte Tod und Morbidität in diesen Studien haben keinen signifikanten Unterschied gezeigt. Das sind die eigentlich entscheidenden Endpunkte.

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

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich wollte zu der Studienlage, die uns der pharmazeutische Unternehmer im Dossier hat zukommen lassen, etwas sagen. Bezüglich der Fragestellung eins, zweckmäßige Vergleichstherapie Palivizumab, gibt es bei den patientenrelevanten Endpunkten Morbidität, Mortalität und Nebenwirkungen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das ist das, worüber wir heute diskutieren. Unabhängig davon ist Nirsevimab durch die Einmalgabe und durch den niedrigeren Preis etwas besser. Aber ob das eine bessere zweckmäßige Vergleichstherapie oder ein Zusatznutzen ist, wie der G-BA den Zusatznutzen definiert, bleibt dahingestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rascher. – Ihre Fragen, bitte. – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Es geht um die Population 1. Es gab die Auswertung nach 360 Tagen, die das IQWiG allein akzeptiert hat. Der pharmazeutische Unternehmer beruft sich darauf, dass man sich die erste RSV-Saison anschauen sollte. Wie lange wirkt das Nirsevimab?

Gibt es dazu Daten? Vielleicht können die Kliniker eine Einschätzung dazu geben, welcher Zeitraum zur Auswertung der Endpunkte relevanter ist, der vom pU vorgeschlagene kürzere oder der, den das IQWiG herangezogen hat, der längere Zeitraum von einem Jahr. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte sich dazu äußern? – Herr Knuf, bitte.

Herr Prof. Dr. Knuf (DGPI): Wir gehen von einer relativen Effektivität von etwa sechs Monaten aus.

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

Herr Prof. Dr. Tenenbaum (DGPI): Ob es über sechs Monate hinausgeht, lässt sich im Moment nicht sagen. Man muss davon ausgehen, dass noch eine gewisse Restwirkung da ist. Aber diese Daten sind nicht publiziert, liegen mir auch nicht vor. Es ist anzunehmen, dass ein gewisses Nachhinken da ist. Diese sechs Monate sind auf jeden Fall mit den fünf Injektionen vergleichbar, die das Palivizumab bietet. Von daher ist es eher ein Vorteil als ein Nachteil.

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

(Frau Bickel: Ja, vielen Dank!)

Herr Annacker vom GKV-SV.

Herr Annacker: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker bzw. die AkdÄ bezüglich der Stellungnahme der AkdÄ zu den Nebenwirkungen. Gibt es beim Nirsevimab hinsichtlich unerwünschter Ereignisse im klinischen Bereich schon Erfahrung, vielleicht auch im Vergleich zu Palivizumab? In der Stellungnahme wurden Krampfanfälle und ein Fall von Herzstillstand adressiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Annacker. – Wer möchte von der AkdÄ darauf antworten? – Herr Niehues.

Herr Prof. Dr. Niehues (AkdÄ): Wir haben noch zu wenig Erfahrung, dass man das gut überschauen kann. Es ist nicht breit genug eingesetzt, um zu sehen, ob größere Nebenwirkungen kommen oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rascher, Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Im Moment sieht es so aus, dass wahrscheinlich kein großer Unterschied da ist, weil es Einzelfälle sind. Man muss die Überwachung abwarten. Es ist so, dass nicht unbedingt zu erwarten ist, dass unter Nirsevimab mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten als unter Palivizumab.

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

Herr Prof. Dr. Knuf (DGPI): Es gibt eine publizierte Studie, die Palivizumab mit Nirsevimab hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vergleicht, mit Bezug auf typische Endpunkte. Das sind Lokalreaktionen und systemische Reaktionen. Es gibt keine Langfristdaten und auch kein Serious Adverse Events im größeren Stil, weil es immer kleine Kollektive waren und sind, die in den Studien untersucht werden. Dort hat man nach einer Dosis keinen Unterschied gesehen. Man wird die kumulative Nebenwirkungs-dosis nach Palivizumab schwerlich mit einer Einmalgabe Nirsevimab vergleichen können. Ergänzend möchte ich betonen, das ist meines Wissens die einzige Untersuchung, wo Nirsevimab mit Palivizumab verglichen worden ist. Ansonsten kann man die Endpunkte Morbidität, wie gerade gesagt worden ist, Tod und Effektivität mit Blick auf Hospitalisierung nicht jeweils in einer Head-to-Head-Untersuchung lesen. Eine solche Studie hat nicht stattgefunden.

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

Herr Prof. Dr. Tenenbaum (DGPI): Keine Ergänzung dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Annacker, ist Ihre Frage beantwortet? Haben Sie weitere Fragen?

(Herr Annacker: Sie ist beantwortet, keine weiteren Fragen, danke!)

Danke schön. Herr Telschow, KBV.

Herr Dr. Telschow: Schönen Dank. – Ich hätte eine Frage zu der Gruppe 2 in der Studie HARMONIE. Das sind frühgeborene und termingerecht geborene Kinder. Die Gruppe 2 befasst sich mit gesunden Kindern mit unter anderem Trisomie 21, die keine weiteren Risikofaktoren haben. Das IQWiG hat in seiner Bewertung gefunden, dass in der Gesamtpopulation der Studie auch solche Kinder eingeschlossen sind, die in der zweiten Population aber nicht vorgelegt worden sind. Meine Frage an den pU: Haben Sie entsprechende Daten, die diese Kinder weiter beschreiben? Wären da Kinder enthalten, die theoretisch auswertbar wären im Sinne der Fragestellung zur Gruppe 2, so wie wir sie formuliert haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Telschow. – Frau Zietze, bitte.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Danke schön. – Das macht Frau Dr. Koop.

Frau Dr. Koop (Sanofi-Aventis): Es ist so, dass auch das IQWiG in der Nutzenbewertung sagt, es handelt sich nur um Einzelfälle mit Kindern, die an Trisomie 21 leiden. Aufgrund der geringen Anzahl ist eine adäquate Auswertung leider nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Koop. – Herr Telschow.

(Herr Dr. Telschow: Vielen Dank!)

Weitere Fragen, bitte. – Herr Kranz vom IQWiG.

Herr Dr. Kranz: Vielen Dank. – Ich würde gerne auf die Frage der KBV zum Auswertungszeitpunkt zurückkommen. Es wird richtig gesagt, dass wir uns die Auswertung nach einem Jahr angeschaut haben. Wir haben natürlich auch auf die Auswertung zum Tag 151 geschaut und haben beschrieben, dass sich auch zu diesem Auswertungszeitpunkt in keinem der relevanten Endpunkte ein Unterschied zeigt. Was uns erstaunt hat, war aber doch, dass im zweiten Teil der Studie, also nach Ablauf der RSV-Saison, zu einem relevanten Anteil noch RSV-Infektionen bei den Kindern aufgetreten sind. Da würde mich eine Einschätzung interessieren, wie das im klinischen Alltag ist. Haben Sie auch außerhalb der RSV-Saison in einem relevanten Ausmaß mit RSV-Infektionen bei Kindern zu tun, oder spielt sich das tatsächlich alles in der RSV-Saison ab? Denn in den Daten sehen wir nicht mehr, dass es sich allein in der RSV-Saison abspielt, was potenziell mit den gut wirksamen Prophylaxen mit Nirsevimab und Palivizumab zusammenhängen könnte. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Herr Tenenbaum, bitte.

Herr Prof. Dr. Tenenbaum (DGPI): Grundsätzlich muss man das so verstehen: Irgendwo müssen die Keime überwintern. Zum anderen ist es so, dass die Erfassung von RSV-Infektionen insgesamt im normalen klinischen Alltag in den Frühjahr-, Sommer- oder Herbstmonaten unter dem Radar bleibt. Dadurch, dass wir gezielt in den Krankenhäusern in der Regel mit Point-of-Care-Testung, also direkt in der Notaufnahme, hospitalisierte Kinder mit Infektionen der unteren Atemwege auf RSV und/oder Influenza und in der Pandemie auf SARS-CoV2 testen, bekommen wir die entsprechenden Spitzenwerte. Im Sommer haben wir erstaunlicherweise sehr viele Atemwegsinfektionen. Wir haben eine andere Studie laufen, bei der man Atemwegsinfektionen testet. Da gibt es andere Erreger. Ab und zu kommt eine RSV-Infektion vor. Das heißt, es gibt sie weiter, nur wird nicht systematisch getestet. Dass es solche Infektionen gibt, bekommen Sie nur mit, wenn die Surveillance ganzjährig systematisch ist,

oder im Rahmen von Studien. Genauso hören Sie, dass SARS-CoV2 noch die Runde macht, aber keiner ist systematisch getestet. Das Virus ist noch weiter unterwegs, aber man bekommt es nicht schwarz auf weiß mit.

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

Herr Prof. Dr. Knuf (DGPI): Vielen Dank. – Ich möchte das gerne kommentieren. Man kann über die Belegungsdiagnosen sehen, dass Atemwegsinfektionen in der Saison sehr häufig und außerhalb der Saison deutlich weniger häufig sind. Natürlich findet man vereinzelt RSV-Fälle, wie man auch Influenzafälle und andere außerhalb der Saison findet. Aber es gibt sehr gute epidemiologische Daten, auch systematische Daten, um den von Herrn Tenenbaum zu Recht angesprochenen Bias in der Erfassung zu umgehen. Die zeigen, dass es eine sehr starke Saisonalität gibt. Sie hat sich etwas verschoben, pandemieassoziiert. Das ist richtig. Aber dass eine Unter- oder Übererfassung wäre, wenn man in der sogenannten Saison anders testet, würde ich zurückstellen wollen.

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

Herr Prof. Dr. Niehues (AkdÄ): Das geht bei mir in die gleiche Richtung, was Markus Knuf gerade gesagt hat. Durch die Pandemie hat eine erhebliche Verschiebung stattgefunden. Wir erleben immer noch, dass wir mehr RSV-Infektionen außerhalb der Saison haben. Das ist bei der Interpretation der Daten zu berücksichtigen, weil die zum Teil in der Pandemie auch erhoben worden sind. Dadurch kommt es zum Teil zu dem Effekt, dass es außerhalb der Saison relativ viele RSV-Infektionen gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Niehues. – Herr Kranz, ist Ihre Frage beantwortet?

(Herr Dr. Kranz: Ja, vielen Dank!)

Danke schön. – Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich höre heraus, dass noch Infektionen aufgetreten sind, ist wahrscheinlich durch den Lockdown bedingt. Dann würde ich das so verstehen, dass Sie eher den Zeitraum von 151 Tagen als relevant ansehen, also nach einem halben Jahr, als die nach einem Jahr. Habe ich das richtig interpretiert?

(Herr Prof. Dr. Knuf (DGPI): Ja!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knuf hat Ja gesagt, Herr Tenenbaum nickt, Herr Rascher nickt, Herrn Niehues sehe ich nicht, aber er widerspricht auch nicht. – Frau Bickel: 151.

(Frau Bickel: Vielen Dank!)

Danke. – Weitere Fragen, bitte. – Es gibt keine Fragen mehr. Dann würde ich Ihnen, Frau Zietze, noch einmal das Wort geben, wenn Sie möchten, um aus Ihrer Sicht zusammenzufassen.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Danke schön, Herr Hecken. – Ich sagte eingangs bereits, es ist ein ungewöhnliches Verfahren. Wir haben zwei parallel durchgeführte Bewertungsverfahren, einmal durch die STIKO, einmal durch das IQWiG. Wir haben im Grunde zwei entgegengesetzte Ergebnisse. Während die STIKO den Vorteil von Nirsevimab sieht und es bei allen Neugeborenen und Säuglingen mit und ohne Risikofaktoren empfiehlt, sieht das IQWiG nicht nur keinen Zusatznutzen in den beiden definierten Patientenpopulationen, in denen Nirsevimab eine Sekundärprophylaxe ist, sondern es ist auch davon auszugehen, dass die Bewertung anders ausgefallen wäre, wenn wir vor einem Jahr hier zusammengesessen hätten, und das in besonderer Weise: nicht etwa, weil sich die zVT oder der Behandlungsalgorithmus geändert hätten, sondern weil per Definition des Therapiehinweises, also im Grunde rein technisch, bestimmte Patienten von einer in die andere Population, in die für Palivizumab

geeignete Population, verschoben wurden. Wir hatten eingangs bereits deutlich gemacht, das ist aus Sicht von Sanofi nicht sachgerecht. Wir haben auch gesagt, dass es im Grunde nicht der Behandlungsrealität entspricht. Insofern sehen wir weiterhin den Zusatznutzen von Nirsevimab in beiden Patientenpopulationen gegeben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Zietze! Herzlichen Dank an Herrn Knuf, Herrn Tenenbaum, Herrn Rascher und Herrn Niehues! Wir werden selbstverständlich zu diskutieren haben, was hier besprochen worden ist. Wir schauen, wie der BMG weitermacht mit der Rechtsverordnung. Dann werden wir uns erneut mit dem Wirkstoff beschäftigen müssen. Ich bedanke mich für heute. Ihnen, die uns verlassen, einen schönen restlichen Tag!

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 12:34 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2022-B-042 Nirsevimab

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

Nirsevimab

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

siehe „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

nicht angezeigt

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

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

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

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-042 (Nirsevimab)

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

Inhaltsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

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

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

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

2 Systematische Recherche

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

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

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

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Garegnani L et al., 2021 [3].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- Palivizumab

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five studies with a total of 3343 participants

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Fazit der Autoren

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

Kommentar zum Review:

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

- Sanders SL et al., 2019 [5]

3.2 Systematische Reviews

Kua KP & Lee SWH, 2017 [4].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- infants with CF aged less than 2 years

Intervention:

- palivizumab The primary outcome was

Komparator:

- siehe Ergebnisse

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- ROBINS-I Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentar zum Review:

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

3.3 Leitlinien

DGPI, 2018 [1] & [2].

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

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

Fragestellung

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

Methodik

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

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

Der Empfehlungsgrad ist bei allen Kernaussagen anhand der Formulierung ersichtlich:

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

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

Konsensstärke

Starker Konsens Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer

Konsens Zustimmung von > 75 – 95 % der Teilnehmer

mehrheitliche Zustimmung Zustimmung von > 50 – 75 % der Teilnehmer

kein Konsens Zustimmung von bis zu 50 % der Teilnehmer

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

Empfehlungen

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

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

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

Kernaussage 6: Als zusätzliche Maßnahmen zum Schutz von Risikokindern

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in PubMed am 01.03.2022

verwendete Suchfilter:

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

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

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

Leitlinien in PubMed am 01.03.2022

verwendete Suchfilter:

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

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

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

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

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

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.03.2022

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

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

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

Referenzen

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

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

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

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