



# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Nirsevimab (D-1105)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Januar 2025  
von 13:45 Uhr bis 14:34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Damm

Frau Zietze

Frau Dr. Wülfing

Frau Dr. Koop

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

Herr Prof. Dr. Tenenbaum

Herr Prof. Dr. Knuf

Herr PD Dr. Kobbe

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

Herr Prof. Dr. Rascher

Herr PD Dr. Elling

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

Frau Bayer

Frau Hänsel

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

Frau Dr. Solleder

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:45 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

Lebensjahren infiziert. Bei schweren Verläufen werden die unteren Atemwege infiziert, und besonders häufig treten schwere Verläufe bei Kindern unter einem Jahr auf.

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Tenenbaum (DGPI):** Generell muss man sagen, dass in diesen letzten sehr großen Studien, die mit Nirsevimab durchgeführt worden sind, die Risikopatientengruppen

relativ klein waren und deshalb statistische Effekte auf diese Gruppen schwer auszumachen sind. Aber es ist aufgrund der Grunderkrankungen nicht davon auszugehen – es sind vor allen Dingen Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie oder Herzfehler oder Trisomie 21 –, dass diese immunologisch nachteilig reagieren, das heißt, dass die Schutzwirkung dort verhältnismäßig geringer ausfällt. Das war auch mit dem Vorgänger Palivizumab schon nicht zu beobachten. Von daher gehe ich nicht davon aus, dass wir hier einen Nachteil zu erwarten haben. Das haben wir auch schon für die Erstsaisondaten bzw. bei dieser Stellungnahme angebracht. Von daher gehe ich davon aus, dass Kinder auch in der 2. Saison ausreichend mit Nirsevimab geschützt werden würden.

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

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

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

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

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

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

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

ausreichend Risikogruppen darin enthalten sind, wir werden es aufgrund der geringen Fallzahl wahrscheinlich so nicht darstellen können.

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Bickel:** Das ist genau meine Frage. Ich habe Herrn Dr. Elling so verstanden, dass bei Patienten, bei denen dieser relevante Herzfehler korrigiert wird, in der 2. RSV-Saison eigentlich keine Indikation mehr besteht. Jetzt sagt die Firma Sanofi in der Studie, quasi auch für die 2. RSV-Saison, seien nur Patienten gewesen, die noch einen relevanten Herzfehler haben. Ist das wirklich so? Ich hatte das IQWiG so verstanden, dass das nicht mehr geprüft wurde. Jetzt aber die Ausführungen von Frau Wülfing, dass das nur noch Patienten waren, die noch einen relevanten Herzfehler hatten. Ich bin jetzt etwas verwirrt. Vielleicht kann das der pharmazeutische Unternehmer aufklären.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr PD Dr. Elling (AkdÄ):** Okay, vielen Dank. – Noch eine Ergänzung zu Frau Wülfing: Ich glaube, das ist total wichtig, auch wenn es ein wenig spannend ist, sich vorzustellen, dass so viele Kinder, aber das geht jetzt vielleicht zu sehr ins Detail, mit so einfachen Herzfehlern im zweiten Lebensjahr noch relevant sind. Aber dann ist es, glaube ich, eine total wichtige Ergänzung. Was Herr Knuf gesagt hat, ist, glaube ich, auch ein total wichtiger Punkt. Man muss

wirklich trennen, dass man sagt, kann man den Zusatznutzen belegen oder anders herum: Gibt es ein Argument zu glauben, dass es sozusagen schlechter ist oder dass es weniger sicher ist? Dafür gibt es im Moment keine großen Daten, sicher auch keinen Hinweis. Insofern muss man die Sachen wirklich voneinander trennen. Das würde ich gern so bestätigen von meiner Einschätzung.

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

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

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

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

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

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



Aus diesem Umstand heraus ist anzunehmen, dass auch für die Risikopopulationen ein relevanter Nutzen dabei ist und dieser Nutzen nicht nur in der 1., sondern auch in der 2. Saison zu erwarten ist. Gleichwohl hat parallel zur Implementierung der Immunisierung eine Surveillance gestartet, dass, wenn es potenzielle Nebenwirkungen usw. gibt, auch die niedergelassenen Kollegen ein besonderes Augenmerk darauf legen sollen, dass wir Meldungen bekommen. Aber auch hier ist aufgrund der bisherigen Studienlage nicht zu erwarten, dass wir einen großen Überschuss an Negativ-Nebenwirkungen dieses Medikamentes zu erwarten haben. Aber natürlich bleibt das abzuwarten. Das würde dann die Grundgesamtheit aller Kinder betreffen und nicht nur die Risikogruppen, die, wie gesagt, nur einen sehr kleinen Teil dieser Population ausmachen. Von daher sehe ich den erheblichen Zusatznutzen durch eine Einmalgabe gegeben und unabhängig davon, ob diese Studie beim IQWiG eingeschlossen worden ist oder nicht.

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gerne.

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

ist völlig klar. Wenn man das im Gesamtpaket betrachtet, wäre das ein klares Argument für uns, zumindest für die Einmalgabe. So, jetzt gerne auch die anderen.

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

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

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

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

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

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

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

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

dokumentiert worden, ja oder nein? Oder kann man davon ausgehen, dass diese Kinder auch nur ein halbes Jahr später ein Risiko haben? Das ist die entscheidende Frage. Herr Kobbe, können Sie noch etwas dazu sagen, weil Sie das Thema Trisomie als einziger aufgebracht haben? Das Risiko wird nicht weggehen.

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Teupen:** Ja, vielen Dank.

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

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

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

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

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

**Frau Dr. Koop (Sanofi-Aventis):** Vielleicht abschließend: Bei der Diskussion vor zehn Minuten hieß es, ob überhaupt eine Studie vorliegt. Ich möchte noch einmal darauf verweisen, dass der ganze Zulassungsprozess auf den Studien MEDLEY und MUSIC beruht. MUSIC ist hier nicht Thema, weil sie immunsupprimierte Kinder umfasst, aber ansonsten die Studie MEDLEY, über die wir diskutieren. Ich denke nicht, es geht nur um die fehlende Dokumentation, aber ich glaube nicht, dass die Zulassung erfolgt wäre, mit einem expliziten Verweis in der Fachinfo auf 5.1 und die dort genannten Studien, und das ist nun einmal die Studie MEDLEY. Somit sind die Studie MEDLEY und die dort genannten Risikofaktoren BPD und Herzfehler das Relevante, worum es hier geht, und ich glaube, das sollte man im hiesigen Prozess berücksichtigen.

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 14:34 Uhr