

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab

Vom 2. November 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Bewertungsgrundlage	3
2.2	Bewertungsentscheidung.....	3
3.	Verfahrensablauf	12

1. Rechtsgrundlage

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

Bei vielen Kindern ist anzunehmen, dass das Risiko für schwerwiegende Erkrankungsverläufe mit Krankenhausaufnahme gering ist und damit vermutlich auch der potenzielle Nutzen der Gabe von gegen das RSV gerichteter Antikörper.

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

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

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

Da zum Zeitpunkt der Beschlussfassung Nirsevimab lediglich für Kinder bis 12 Monate zugelassen ist, werden im Therapiehinweis Angaben zu Kindern bis 24 Monate dahingehend angepasst, dass für Nirsevimab die Anwendung bei Kindern bis 12 Monate beschrieben wird und erforderliche Anpassungen unter den Vorbehalt einer entsprechenden Zulassungs-

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

erweiterung gestellt werden. Aufgrund einer beantragten Zulassungserweiterung² für das Nirsevimab-haltige Arzneimittel Beyfortus[®] ist eine Erweiterung des Anwendungsgebiets auf Kinder bis 24 Monate mit hohem Risiko für eine RSV-Erkrankung für Nirsevimab in den nächsten Monaten zu erwarten. Vorbehaltlich der Erweiterung der Zulassung durch die Europäische Kommission werden die entsprechenden Angaben zur Zulassung von Beyfortus[®] und zur Anwendung bei Kindern zwischen 12 und 24 Monaten im Therapiehinweis durch einen entsprechenden Vorbehaltsbeschluss unmittelbar Geltung erlangen.

2.1 Bewertungsgrundlage

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach Leitlinien und systematischen Reviews zur Identifizierung und Bestimmung von Risikofaktoren für schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei Kindern durchgeführt. Die Literaturrecherche diente der Bestimmung der Gruppen von Kindern, bei denen aufgrund des höheren Risikos für schwere Infektionsverläufe die Verordnung von gegen das F-Protein des RSV gerichteten Antikörpern wirtschaftlich ist. Die Recherche wurde nach PRISMA-S dokumentiert³ und die Recherchestrategie vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet⁴. Folgende Datenbanken wurden ohne Sprachrestriktion dafür durchsucht: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), Pubmed und EMBASE (OVID). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen und Fachgesellschaften. Ergänzend fand eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien statt, unter Verwendung des privaten Modus.

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

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Fragestellung und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 11 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen (siehe Zusammenfassende Dokumentation).

2.2 Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die in der Literaturrecherche identifizierten Unterlagen sowie die während des Stellungnahmeverfahrens aktualisierte und federführend von der DGPI herausgegebene S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch

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

3 Rethlefsen et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

4 McGowan et al. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“⁵ zu Palivizumab, Nirsevimab und Risikofaktoren für schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei Kindern gemäß 4. Kapitel § 7 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) bewertet und in dem Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern umgesetzt. Der bestehende Therapiehinweis zu Palivizumab vom 19. Juni 2008 wird hierdurch ersetzt. Die Neufassung des Therapiehinweises zu gegen das F-Protein des RSV gerichteten Antikörpern berücksichtigt den Therapiehinweis zu Palivizumab vom 19. Juni 2008 insofern, als dass er die Passagen des Therapiehinweises zu Palivizumab, die weiterhin Gültigkeit haben, übernimmt. In der Neufassung wird in Passagen, die generell für RSV-gerichtete Antikörper gelten, „Palivizumab“ durch „Respiratorisches-Synzytial-Virus-Antikörper“ oder „RSV-Antikörper“ ersetzt. In den jeweiligen Abschnitten werden die im Folgenden beschriebenen Änderungen im Vergleich zum Therapiehinweis zu Palivizumab vom 19. Juni 2008 vorgenommen:

Überschrift

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

Indikation

Der Abschnitt „Indikation“ wird in der Neufassung des Therapiehinweises direkt unter dem Abschnitt „Überschrift“ aufgeführt. Die Angaben zur Zulassung von Synagis® mit dem Wirkstoff Palivizumab wurden mit der aktuellen Fachinformation (Stand März 2022) abgeglichen und das Anwendungsgebiet von Beyfortus® mit dem Wirkstoff Nirsevimab sowie entsprechende Quellenangaben ergänzt. Im Falle einer zu erwartenden Zulassungserweiterung von Beyfortus® um Kinder bis 24 Monate mit hohem Risiko für einen schweren Erkrankungsverlauf nach einer RSV-Infektion werden die Angaben zur Zulassung von Beyfortus® entsprechend angepasst.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

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

Die spezifische Nennung der Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften wird gestrichen.

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

Da Nirsevimab (Stand 17. Oktober 2023) nur für Kinder bis zu einem Jahr zugelassen ist¹, wird die Angabe zu „Kindern mit hohem Risiko für schwere Infektionsverläufe im Alter von \leq 24 Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison [...]“ dahingehend geändert, dass für Nirsevimab darauf hingewiesen wird, dass nur eine Verordnung für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensmonat möglich ist: „Kindern mit hohem Risiko für schwere Infektionsverläufe im Alter von \leq 24 Lebensmonaten, im Falle von Nirsevimab \leq 12 Lebensmonaten, zum Beginn der RSV-Saison, [...]“.

Im Falle einer zu erwartenden Zulassungserweiterung von Beyfortus® um Kinder bis 24 Monate mit hohem Risiko für einen schweren Erkrankungsverlauf nach einer RSV-Infektion

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

werden die auf der Fachinformation basierenden Angaben zu dem Alter und der zweiten RSV-Saison in den Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise angepasst.

Im Vergleich zum Therapiehinweis aus dem Jahr 2008 ergab sich durch die Bewertung der Ergebnisse aus der systematischen Literaturrecherche, der nach der systematischen Literaturrecherche überarbeiteten federführend von der DGPI herausgegebenen S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“⁵ und dem Stellungnahmeverfahren die Berücksichtigung einer weiteren Gruppe von Kindern mit erhöhtem Risiko für schwere Infektionsverläufe bei einer RSV-Erkrankung, bei der ein Einsatz von RSV-Antikörpern generell als wirtschaftlich anzusehen ist. Dabei handelt es sich um Kinder mit Trisomie 21, die auch unabhängig von einem oft vorhandenen hämodynamisch signifikanten Herzfehler regelhaft ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionsverläufe bei einer RSV-Erkrankung haben. Entsprechend wird die Population Kinder „mit Trisomie 21“ in der Aufzählung der an bronchopulmonaler Dysplasie (mit begleitenden therapeutischen Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison) oder hämodynamisch relevanten Herzfehlern leidenden Kinder ergänzt.

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

Als unter wirtschaftlichen Aspekten vertretbar gesehen, wird die Gabe bei Kindern im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. SSW (34 (+6)) geboren wurden. Wie in der aktualisierten deutschen Leitlinie zur RSV-Prophylaxe bei Kindern⁵ beschrieben und im Stellungnahmeverfahren vorgebracht, haben Frühgeborene auch ohne weitere Risikofaktoren regelhaft ein erhöhtes Risiko für einen schweren RSV-Krankheitsverlauf. Daher ist eine Verordnung von RSV-Antikörpern auch ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren als wirtschaftlich zu betrachten.

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

Die Evidenz zur Höhe des Risikos für einen schweren RSV-Krankheitsverlauf und insbesondere der Wirksamkeit einer RSV-Prophylaxe ist in diesen Fällen schwächer als bei den im Therapiehinweis genannten Gruppen^{5,6,7}. Daher ist bei den nicht im Therapiehinweis genannten Risikogruppen eine Einzelfallentscheidung zu treffen, weil nicht generell von einem vergleichbar hohen Risiko für einen schweren RSV-Krankheitsverlaufausgegangen werden kann und eine individuelle Beurteilung des Risikos erforderlich ist.

Eine ärztliche Verordnung von RSV-Antikörpern ist für Kinder mit schwerer Immunsuppression (z. B. Stammzell- oder Organtransplantation oder Chemotherapie), mit angeborenen Immundefekten (z. B. schwerer kombinierter Immundefekt), Kindern mit syndromalen Grunderkrankungen mit erhöhter Infektanfälligkeit, neuromuskulären Erkrankungen mit Beeinträchtigung des Abhustens oder eingeschränkter Lungenfunktion über die Empfehlungen zur

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

7 Manzoni, P., et al., Defining the Incidence and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Children with Chronic Diseases. *Infect Dis Ther*, 2017. 6(3): p. 383-411

wirtschaftlichen Verordnungsweise hinaus ausnahmsweise mit Begründung in der Patientenakte möglich, wenn im Einzelfall ein vergleichbares Risiko für einen schweren Infektionsverlauf besteht.

Die Wirksamkeit einer RSV-Prophylaxe konnte bei schweren therapiepflichtigen chronischen Lungenerkrankungen (Ausnahme bronchopulmonale Dysplasie) nicht belegt werden⁵.

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

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

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

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

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

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

Unter dem Hinweis, dass Nirsevimab auch für termingeborene Kinder zugelassen ist, werden Ergebnisse aus den Zulassungsstudien für Frühgeborene¹⁴ und Termingeborene^{15,16} zitiert, die

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

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

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

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

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

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

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

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

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

die Verringerung der Hospitalisierungsrate bei gesunden Kindern ab der vollendeten 29. SSW (29 (+0)) zeigen. Nicht übernommen werden Ausführungen zu fehlenden Untersuchungen, inwiefern im Ausland gewonnene Daten auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind sowie Ausführungen zu nicht auf validen Daten basierenden Kosten und Angaben zur Anzahl der benötigten Dosen, da die Anzahl der gegebenen Dosen zwischen Palivizumab und Nirsevimab variiert.

Kosten

Der Angabe, dass die Antikörper intramuskulär und vorzugsweise in den anterolateralen Oberschenkel verabreicht werden, folgen Hinweise zur Dosierung von Palivizumab und Nirsevimab und eine mit Stand der verfügbaren Palivizumab- und Nirsevimab-haltigen Arzneimittel vom 1. September 2023 berechnete tabellarische Darstellung der Kosten in Abhängigkeit des Körpergewichts des Kindes pro Gabe und Saison. Wie im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens angeregt, wird dabei die Gewichtsentwicklung von Kindern unter 3,3 kg berücksichtigt. Während Nirsevimab als Einmaldosis gegeben wird¹, basiert die Berechnung der Kosten für Palivizumab auf einem Dosierschema von 5 Dosen, für das die meiste Erfahrung gesammelt werden konnte¹¹.

Wirkungen

Für Palivizumab und Nirsevimab wird beschrieben, dass es sich um humanisierte monoklonale Immunglobulin-G1-kappa(IgG1κ)-Antikörper handelt, die an das A-Epitop des Fusionsproteins des RS-Virus (RSV-F-Protein) binden und neutralisierende und fusionsinhibitorische Aktivität gegenüber beiden RSV-Untertypen A und B besitzen^{1,11}.

Wirksamkeit

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

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

Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

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

Bewertung der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgetragene Einwände

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

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

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

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

Dem Einwand wird nicht gefolgt.

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

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

Da Kinder mit Trisomie 21, auch unabhängig von einem oft vorhandenen hämodynamisch signifikanten Herzfehler, ein erhöhtes Risiko für schwere Infektionsverläufe bei einer RSV-Erkrankung haben⁵, wird entsprechend und anders als im Stellungnahmeentwurf vorgesehen, die Population Kinder „mit Trisomie 21“ in der Aufzählung der an bronchopulmonaler Dysplasie (mit begleitenden therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison) oder hämodynamisch relevanten Herzfehlern leidenden Kinder im Therapiehinweis ergänzt. Dem Einwand zur Berücksichtigung von Kindern mit Trisomie 21 wird gefolgt.

Unter Berücksichtigung der Einwände zu Kindern mit Immunsuppression und neuromuskulären Erkrankungen werden in diesen Tragenden Gründen in der Beschreibung der Möglichkeit über die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise hinaus, wenn im Einzelfall ein vergleichbares Risiko für einen schweren Infektionsverlauf besteht, ausnahmsweise RSV-Antikörper zu verordnen „Kinder mit schwerer Immunsuppression (z. B. Stammzell- oder Organtransplantation oder Chemotherapie), mit angeborenen Immundefekten (z. B. schwerer kombinierter Immundefekt), Kindern mit syndromalen Grunderkrankungen mit erhöhter Infektanfälligkeit, neuromuskulären Erkrankungen mit Beeinträchtigung des Abhustens oder eingeschränkter Lungenfunktion“ genannt. Ob das Risiko immunsupprimierter

oder neuromuskulär erkrankter Kinder mit den im Therapiehinweis genannten Risikogruppen vergleichbar ist und dementsprechend eine Verordnung von RSV-Antikörpern mit Begründung in der Patientenakte erfolgen kann, ist im Einzelfall ärztlich abzuwägen.

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

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

Auch aufgrund der unklaren Datenlage zur Prophylaxe mit RSV-Antikörpern bei Kindern mit Erkrankungen wie zystischer Fibrose⁵, wird diese Risikogruppe nicht im Therapiehinweis genannt.

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

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

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

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

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

Auch die wirkstoffbezogene frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V steht insoweit nicht im Widerspruch zum übergeordneten indikationsbezogenen Therapiehinweis nach § 92 Absatz 2

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

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

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

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

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

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

Während des Stellungnahmeverfahrens wurde außerdem die Aktualisierung der federführend von der DGPI herausgegebenen und in der systematischen Literaturrecherche nach Leitlinien und systematischen Reviews zur Identifizierung und Bestimmung von Risikofaktoren für schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei Kindern identifizierte S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ fertiggestellt⁵. Die in der aktualisierten Leitlinie beschriebenen Risikogruppen finden sich im Wesentlichen bereits in der vorherigen Version¹⁷. Unterschiede in der Beschreibung der Risikogruppen wurden im Rahmen der Bewertung der Stellungnahmen geprüft und sind in die Bewertung eingeflossen.

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

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

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

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

Wie auch in den Stellungnahmen ausgeführt, kann der G-BA nach § 92 Absatz 2 Satz 3 SGB V Hinweise zu einzelnen Indikationsgebieten geben, um der verordnenden Ärztin bzw. dem verordnenden Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel zu ermöglichen, aus denen sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zu den Therapiekosten und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt.

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

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

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

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

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

3. Verfahrensablauf

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

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

Die mündliche Anhörung wurde am 28. August 2023 durchgeführt.

In der Arbeitsgruppe wurde über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens beraten.

Nach Beratung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen in der Arbeitsgruppe erfolgte die abschließende Beratung der Beschlussvorlage zur Änderung der AM-RL in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Oktober 2023.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 24. Oktober 2023 ohne weitere Änderungen konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. November 2023 beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	17.10.2022 12.12.2022 16.01.2023 13.01.2023	Beratung über die Aktualisierung der AM-RL Anlage IV
UA Arzneimittel	07.03.2023	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs zur Aktualisierung des Therapiehinweises zu Palivizumab unter Berücksichtigung von Nirsevimab
AG Nutzenbewertung	13.03.2023 17.04.2023 24.05.2023 12.06.2023	Beratung über die Aktualisierung der AM-RL Anlage IV

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
UA Arzneimittel	27.06.2023	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderungen der AM-RL in Anlage IV
UA Arzneimittel	25.07.2023	Terminierung der mündlichen Anhörung
UA Arzneimittel	08.08.2023	Information über eingegangene Stellungnahmen
UA Arzneimittel	28.08.2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG Nutzenbewertung	05.09.2023 18.09.2023	Beratung über die Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen
UA Arzneimittel	24.10.2023	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlagen
Plenum	02.11.2023	Beschlussfassung

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken