

Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-27

Version: 1.0

Stand: 29.05.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1796

DOI: 10.60584/A24-27

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.03.2024

Interne Projektnummer

A24-27

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-27>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-27>.

Schlagwörter

Nirsevimab, Respiratorische Synzytialvirusinfektionen, Kind – Neugeborenes, Kleinkind, Nutzenbewertung

Keywords

Nirsevimab, Respiratory Syncytial Virus Infections, Infant – Newborn, Infant, Benefit Assessment, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas O.F. Wagner

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Valerie Wandres
- Annette Christoph
- Simone Heß
- Lisa Junge
- Florina Kerekes
- Philip Kranz
- Sonja Schiller
- Frank Weber
- Kathrin Wohlföhner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Nirsevimab ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer 1. RSV-Saison.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer 1. RSV-Saison entsprechend dem Therapiehinweis zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von RSV-Antikörpern (Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) [1].

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nirsevimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.03.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Thomas O.F. Wagner	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.15
I 3 Fragestellung 1: Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab angezeigt ist	I.19
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.19
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien	I.19
I 3.1.2 Studiencharakteristika	I.20
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.29
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.29
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.34
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.35
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.37
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.38
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.39
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.39
I 4 Fragestellung 2: Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt ist	I.41
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.41
I 4.1.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.41
I 4.1.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz.....	I.44
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.45
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.45
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.47
I 6 Literatur.....	I.48
I Anhang A Suchstrategien.....	I.51
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1).....	I.52
I Anhang C Studien- und Patientencharakteristika der vom pU herangezogenen Studien D5290C00003 und HARMONIE (Fragestellung 2).....	I.57
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.61

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nirsevimab	I.6
Tabelle 3: Nirsevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.14
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nirsevimab	I.15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab.....	I.19
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab	I.20
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab.....	I.22
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab	I.27
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab	I.29
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab...	I.30
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab	I.35
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab	I.36
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nirsevimab vs. Palivizumab ..	I.39
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab	I.40
Tabelle 15: Nirsevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.47
Tabelle 16: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab.....	I.53
Tabelle 17: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab.....	I.55
Tabelle 18: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab.....	I.55
Tabelle 19: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab....	I.56
Tabelle 20: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Placebo bzw. keine Intervention.....	I.57
Tabelle 21: Charakterisierung der vom pU vorgelegten Teilpopulationen der Studien D5290C00003 und HARMONIE sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Placebo / keine Intervention	I.59

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
CHD	angeborener Herzfehler
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nirsevimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.03.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 1. Respiratorische Synzytial-Virus(RSV)-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nirsevimab

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

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

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 zweckmäßige Vergleichstherapie 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:

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigen. 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

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.

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab angezeigt ist
- Fragestellung 2: Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt ist

Der pU folgt zwar der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Fragestellungen 1 und 2, weicht jedoch bei der Zuordnung der Patientenpopulation zu den Fragestellungen vom G-BA ab. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht.

Zuordnung der Patientenpopulationen zu Fragestellung 1 und Fragestellung 2 gemäß G-BA und Vorgehen des pU

Für die Zuordnung der Patientenpopulationen zu Fragestellung 1 und 2 ist gemäß Hinweis des G-BA der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) mit Beschluss vom 02.11.2023 zu berücksichtigen. Hiernach ist für folgende Kinder ≤ 12 Lebensmonaten mit hohem Risiko für einen schweren Infektionsverlauf der Einsatz von Nirsevimab zum Beginn der RSV-Saison angezeigt:

- 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 Schwangerschaftswochen [+ 6 Tage]) geboren wurden

Gemäß oben genanntem Therapiehinweis und der Zulassung von Palivizumab ist für alle diese Kinder, mit Ausnahme der Kinder mit Trisomie 21, eine Behandlung mit Palivizumab geeignet. Sie sind daher von Fragestellung 1 umfasst. Zu Fragestellung 2 konkretisiert der G-BA in seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass derzeit nur Kinder 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.

Abweichend von den Vorgaben des G-BA zieht der pU für die Zuordnung der Kinder zu Fragestellung 1 und 2 neben der Zulassung von Palivizumab den Therapiehinweis zu Palivizumab aus dem Jahr 2008 sowie die S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ aus dem Jahr 2018 heran. Hieraus ergibt sich für den pU folgende Zuordnung zu den beiden Fragestellungen:

- Fragestellung 1 (Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab angezeigt ist):
 - Kinder im 1. Lebensjahr mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern
 - Kinder im 1. Lebensjahr mit bronchopulmonaler Dysplasie
 - Frühgeborene im Alter von ≤ 6 Monaten zu Beginn der RSV-Saison mit einem Gestationsalter von < 29 Schwangerschaftswochen
- Fragestellung 2 (Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt ist):
 - Kinder im 1. Lebensjahr mit neuromuskulärer Grunderkrankung, schwerer chronischer Lungenerkrankung wie zystische Fibrose, Trisomie 21 oder Immunschwäche
 - Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 29 und 35 Schwangerschaftswochen (es wird davon ausgegangen, dass der pU hier ausschließlich entsprechend dem Therapiehinweis zu Palivizumab aus dem Jahr 2008 Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten einschließt)

Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass in Anlehnung an die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung für die Bewertung des Zusatznutzens eine Betrachtung der Versorgungssituation ohne das zu bewertende Arzneimittel (in diesem Fall Nirsevimab) angebracht und daher der vorherige Therapiehinweis zu Palivizumab von 2008 zu berücksichtigen sei. Die Einschätzung des pU sowie das inkonsistente Vorgehen im Dossier ist nicht sachgerecht. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Therapiehinweis zu berücksichtigen, der die aktuelle Versorgungssituation abbildet. Dementsprechend wird der Therapiehinweis vom 02.11.2023 berücksichtigt.

Die Bewertung erfolgt für die vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen gegenüber der jeweils festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Fragestellung 1: Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab angezeigt ist

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung von Nirsevimab wird die Studie MEDLEY eingeschlossen.

Die Studie MEDLEY ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich Nirsevimab mit Palivizumab bei Kindern in ihrem 1. Lebensjahr, die in ihre 1. RSV-Saison eintreten. Die Studie umfasst 2 Kohorten: eine Frühgeborenen-Kohorte und eine Kohorte mit Kindern, die an einer bronchopulmonalen Dysplasie [BPD] oder einem hämodynamisch angeborenen Herzfehler

(Congenital Heart Defect [CHD]) vorerkrankt sind (im Folgenden BPD / CHD-Kohorte genannt). In die Frühgeborenen-Kohorte wurden gemäß Studienprotokoll Kinder geboren in einem Gestationsalter von ≤ 35 Wochen eingeschlossen, die laut nationaler oder lokaler Richtlinien für Palivizumab geeignet sind. 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.

Insgesamt wurden 925 Kinder in die Studie eingeschlossen, 615 Kinder in die Frühgeborenen-Kohorte und 310 Kinder in die BPD / CHD-Kohorte. In den Interventionsarm wurden 616 Kinder und in den Vergleichsarm 309 Kinder randomisiert. Die geplante Nachbeobachtung war für alle Kinder 360 Tage nach der 1. Dosis (d. h. bis Tag 361). Ausschließlich die Kinder der BPD / CHD-Kohorte erhielten auch in der 2. RSV-Saison Studienmedikation. Für die Nutzenbewertung ist die 2. RSV-Saison nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen. Diese umfasst allerdings 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. Da im Gegensatz zur vom pU vorgelegten Teilpopulation die Gesamtpopulation auch Kinder mit einem Gestationsalter zwischen 29 und 35 Wochen umfasst, für die eine Sekundärprophylaxe mit einem RSV-Antikörper angezeigt ist, und zusätzlich der Anteil an Kindern, die nicht der vorliegenden Fragestellung entsprechen, bei maximal 15 % liegt, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Nirsevimab und Palivizumab wurden jeweils gemäß Fachinformation dosiert. Palivizumab wurde insgesamt in 5 Dosen alle 4 Wochen verabreicht. Da Nirsevimab nur eine Einmalgabe umfasst, erhielten die Kinder im Interventionsarm zur Aufrechterhaltung der Verblindung zusätzlich 1-mal monatlich eine intramuskuläre Placebo-Injektion an Tag 31, 61, 91 und 121. Zudem erhielten die Kinder, sofern notwendig, unterstützende Maßnahmen.

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.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie MEDLEY wird als niedrig eingestuft. Auch das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege, SUEs und schwere UEs sowie Abbruch wegen UEs wird als niedrig eingestuft.

Ergebnisse

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für alle eingeschlossenen Endpunkte die Auswertungen zur Tag-361-Visite mit dem Datenschnitt am 30.04.2022 herangezogen.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Für den kombinierten Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege, bestehend aus hierdurch bedingten Hospitalisierungen und ambulanter Versorgung, sowie für die Einzelkomponenten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie MEDLEY nicht erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Fragestellung 2: Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt ist

Ergebnisse

Der pU legt Auswertungen der Studien D5290C00003 und HARMONIE vor. Diese umfassen Ergebnisse zu den Gesamtpopulationen, Teilpopulationen sowie eine metaanalytische Zusammenfassung der Teilpopulationen beider Studien.

Vom pU vorgelegte Daten

Die Studie D5290C00003 ist eine abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie, in der Nirsevimab mit Placebo zur Vermeidung von RSV-Infektionen

der unteren Atemwege verglichen wurde. Eingeschlossen wurden gesunde Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 29 Schwangerschaftswochen + 0 Tage und 34 Schwangerschaftswochen + 6 Tage. Die Kinder mussten sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vor ihrer 1. RSV-Saison befinden und entsprechend den Kriterien der American Academy of Pediatrics oder anderen lokalen Richtlinien nicht für eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab geeignet sein. Es wurden insgesamt 1453 Kinder in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und 969 Kinder in den Nirsevimab-Arm sowie 484 Kinder in den Placeboarm eingeschlossen. Diese erhielten 1 intramuskuläre Injektion von 50 mg Nirsevimab bzw. Placebo und wurden nachfolgend für weitere 360 Tage beobachtet. Eine zulassungskonforme Dosierung erhielt in der Studie D5290C00003 die Teilpopulation der Kinder mit einem Körpergewicht < 5 kg zum Zeitpunkt der Randomisierung. Diese Teilpopulation umfasst 570 Kinder im Nirsevimab-Arm und 290 Kinder im Placeboarm. Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten von medizinisch-behandelten RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege während der 5-monatigen RSV-Saison. Weitere Endpunkte beinhalten u. a. Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine 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 insgesamt 8058 Kinder im Alter von ≤ 12 Monaten und einem Gestationsalter von mindestens 29 Schwangerschaftswochen, davon 4037 Kinder im Nirsevimab-Arm. Keine Intervention erhielten 4021 Kinder. Gemäß Studienprotokoll wurden sowohl Frühgeborene als auch termingerecht geborene Kinder eingeschlossen. Die Kinder mussten sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vor ihrer 1. RSV-Saison befinden und durften gemäß Studieneignungskriterien entsprechend lokalen Richtlinien nicht für eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab geeignet sein. Die Behandlung mit Nirsevimab entsprach den Angaben 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 Studie wurde im August 2022 gestartet und ist noch laufend. Für die Studie HARMONIE stellt der pU Ergebnisse der Teilpopulation dar, die als Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29 bis 35 Schwangerschaftswochen geboren wurden. Diese Teilpopulation von 317 Kindern im Nirsevimab-Arm und 299 Kindern im Vergleichsarm umfasst aus Sicht des pU diejenigen Kinder, für die eine RSV-Sekundärprophylaxe angezeigt ist und für die zudem eine Palivizumab-Behandlung nicht geeignet ist.

Studien D5290C00003 und HARMONIE für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegten Auswertungen für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kinder mit Indikation zur

Sekundärprophylaxe von RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, abzuleiten. 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 (entsprechend Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung) gemäß Therapiehinweis zu Palivizumab aus dem Jahr 2023 infrage, sofern sie zu Beginn der 1. RSV-Saison ≤ 6 Monate alt sind. Die vorgelegte Teilpopulation der Studie D5290C00003 von 570 Kindern im Nirsevimab-Arm und 290 Kindern im Placeboarm entspricht daher nicht der für Fragestellung 2 vom G-BA festgelegten Patientenpopulation, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt ist. Die Gesamtpopulation der Studie D5290C00003 ist entsprechend ebenfalls nicht relevant, wobei für diese hinzukommt, dass ein Teil der Kinder eine nicht zulassungskonforme Nirsevimab-Dosis erhalten hat.

Die vom pU 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 > 6 Monate alt, eine Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen der unteren Atemwege ist gemäß aktuellem Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern für diese Kinder nicht angezeigt. Für alle Frühgeborenen der Teilpopulation im Alter von ≤ 6 Monaten ist dagegen gemäß aktuellem Therapiehinweis nicht nur eine Sekundärprophylaxe angezeigt, sie sind zudem für eine Palivizumab-Behandlung geeignet. Die vorgelegte Teilpopulation der Studie HARMONIE entspricht daher ebenfalls nicht der für Fragestellung 2 vom G-BA festgelegten Patientenpopulation. Zusammenfassend bilden die vom pU vorgelegten Daten nicht die Population gemäß Fragestellung 2 ab und sind daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Fragestellung 1: Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab angezeigt ist

In der Gesamtschau zeigen sich weder positive noch negative Effekte für Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab als Sekundärprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Palivizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Fragestellung 2: Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt ist

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, keine geeigneten Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen für Nirsevimab für diese Patientengruppe nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens - Zusammenfassung

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Nirsevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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	Zusatznutzen nicht belegt
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	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

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 zweckmäßige Vergleichstherapie 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:

- Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigen. 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

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.

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSV: Respiratorische Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern während ihrer 1. Respiratorische Synzytial-Virus(RSV)-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nirsevimab

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

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
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 zweckmäßige Vergleichstherapie 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:

- 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

d. Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 02.11.2023 [1] 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.

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab angezeigt ist
- Fragestellung 2: Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt ist

Der pU folgt zwar der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Fragestellungen 1 und 2, weicht jedoch bei der Zuordnung der Patientenpopulation zu den Fragestellungen vom G-BA ab. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht, dies wird nachfolgend begründet.

Zuordnung der Patientenpopulationen zu Fragestellung 1 und Fragestellung 2 gemäß G-BA und Vorgehen des pU

Für die Zuordnung der Patientenpopulationen zu Fragestellung 1 und 2 ist gemäß Hinweis des G-BA der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) mit Beschluss vom 02.11.2023 [1] zu berücksichtigen. Hiernach ist für folgende Kinder ≤ 12 Lebensmonaten mit hohem Risiko für einen schweren Infektionsverlauf der Einsatz von Nirsevimab zum Beginn der RSV-Saison angezeigt:

- 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 Schwangerschaftswochen [+ 6 Tage]) geboren wurden

Gemäß oben genanntem Therapiehinweis und der Zulassung von Palivizumab [3] ist für alle diese Kinder, mit Ausnahme der Kinder mit Trisomie 21, eine Behandlung mit Palivizumab geeignet. Sie sind daher von Fragestellung 1 umfasst. Zu Fragestellung 2 konkretisiert der G-BA in seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass derzeit nur Kinder 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.

Abweichend von den Vorgaben des G-BA zieht der pU für die Zuordnung der Kinder zu Fragestellung 1 und 2 neben der Zulassung von Palivizumab [3] den Therapiehinweis zu Palivizumab aus dem Jahr 2008 [4] sowie die S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ aus dem Jahr 2018 [5] heran. Hieraus ergibt sich für den pU folgende Zuordnung zu den beiden Fragestellungen:

- Fragestellung 1 (Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab angezeigt ist):
 - Kinder im 1. Lebensjahr mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern
 - Kinder im 1. Lebensjahr mit bronchopulmonaler Dysplasie
 - Frühgeborene im Alter von ≤ 6 Monaten zu Beginn der RSV-Saison mit einem Gestationsalter von < 29 Schwangerschaftswochen
- Fragestellung 2 (Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt ist):
 - Kinder im 1. Lebensjahr mit neuromuskulärer Grunderkrankung, schwerer chronischer Lungenerkrankung wie zystische Fibrose, Trisomie 21 oder Immunschwäche
 - Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 29 und 35 Schwangerschaftswochen (es wird davon ausgegangen, dass der pU hier ausschließlich entsprechend dem Therapiehinweis zu Palivizumab aus dem Jahr 2008 [4] Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten einschließt)

Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass in Anlehnung an die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung für die Bewertung des Zusatznutzens eine Betrachtung der Versorgungssituation ohne das zu bewertende Arzneimittel (in diesem Fall Nirsevimab) angebracht und daher der vorherige Therapiehinweis zu Palivizumab von 2008 zu berücksichtigen sei. Im Gegensatz dazu legt der pU bei der Zuordnung der Patientenpopulationen den aktuellem Therapiehinweis mit Beschluss vom 02.11.2023 für die Ermittlung der Patientenzahlen in Modul 3 A zugrunde. Die Einschätzung des pU sowie das inkonsistente Vorgehen im Dossier ist nicht sachgerecht. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Therapiehinweis zu berücksichtigen, der die aktuelle Versorgungssituation abbildet. Dementsprechend wird der Therapiehinweis vom 02.11.2023 berücksichtigt.

Für Kinder mit weiteren Grunderkrankungen wie Immunschwäche, neuromuskulären Grunderkrankungen oder schweren chronischen Lungenerkrankungen ist weiterhin

anzumerken, dass der aktuelle Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern keine generelle Eignung für eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab vorsieht, jedoch im jeweiligen Einzelfall mit Begründung in der Patientenakte die Möglichkeit einer Palivizumab-Behandlung auf Grundlage der Abwägung des individuellen Risikos für eine schwere RSV-Erkrankung besteht [1,6]. Die Abweichung seitens des pU hinsichtlich der pauschalen Zuordnung von Kindern mit weiteren Grunderkrankungen wie Immunschwäche, neuromuskulären Grunderkrankungen oder schweren chronischen Lungenerkrankungen zu Fragestellung 2 bleibt ohne Konsequenz, da in die vom pU für Fragestellung 2 vorgelegten Studien lediglich gesunde Frühgeborene mit Gestationsalter 29. bis 35. Schwangerschaftswoche eingeschlossen wurden (siehe Kapitel I 4).

Die Bewertung erfolgt für die vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen gegenüber der jeweils festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Fragestellung 1: Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab angezeigt ist

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Studienliste zu Nirsevimab (Stand zum 19.12.2023)
- bibliografische Recherche zu Nirsevimab (letzte Suche am 19.12.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nirsevimab (letzte Suche am 19.12.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nirsevimab (letzte Suche am 19.12.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nirsevimab (letzte Suche am 14.03.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
D5290C00005 (MEDLEY ^c)	ja	ja	nein	ja [7-9]	ja [10,11]	ja [12]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MEDLEY	RCT, doppelblind, parallel	Kinder in ihrem 1. Lebensjahr ^b , die in ihre 1. RSV-Saison eintreten: <u>Frühgeborenen-Kohorte:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frühgeborene mit einem GA ≤ 35 Wochen ohne BPD / CHD, für die Palivizumab in Übereinstimmung mit lokalen oder nationalen Richtlinien geeignet ist <u>BPD / CHD-Kohorte:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kinder mit vorgeburtlich diagnostizierter BPD, die innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung therapeutische Maßnahmen benötigten^c ▪ Kinder mit hämodynamisch relevantem CHD 	Nirsevimab (N = 616) ^d Palivizumab (N = 309) ^e	Screening: bis zu 30 Tage Behandlung: bis einschließlich Tag 121 ^f Beobachtung: bis Tag 361 ^f	126 Studienzentren in: Belgien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Lettland, Litauen, Mexiko, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Südafrika, Südkorea, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigte Staaten 07/2019–01/2023 Datenschnitte: ▪ primäre Analyse ^g : 03.05.2021 ▪ sekundäre Analyse ^h : 30.04.2022 ▪ finale Analyse ⁱ : 20.01.2023	primär: Sicherheit sekundär: Morbidität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. 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>c. beispielsweise zusätzlicher Sauerstoff, Bronchodilatoren oder Diuretika</p> <p>d. In der Frühgeborenen-Kohorte wurden 407 Kinder und in der BPD / CHD-Kohorte 209 Kinder in den Nirsevimab-Arm randomisiert.</p> <p>e. In der Frühgeborenen-Kohorte wurden 208 Kinder und in der BPD / CHD-Kohorte 101 Kinder in den Palivizumab-Arm randomisiert.</p> <p>f. Die Studie dauerte 2 Jahre und umfasst damit 2 RSV-Saisons, die separat ausgewertet wurden. In der 2. RSV-Saison erhielten in der BPD / CHD-Kohorte alle Kinder des Nirsevimab-Arms der 1. RSV-Saison erneut Nirsevimab. Kinder des Palivizumab-Arms der 1. RSV-Saison wurden dagegen 1:1 auf die Behandlung mit Nirsevimab oder Palivizumab randomisiert. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich die Ergebnisse der 1. RSV-Saison bis Tag 361 relevant.</p> <p>g. Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Kinder mindestens ein Follow-up von 150 Tagen nach der 1. Dosis abgeschlossen hatten.</p> <p>h. Die sekundäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Kinder der BPD / CHD-Kohorte die Tag-151-Visite der 2. RSV-Saison abgeschlossen hatten. Sie umfasst auch Auswertungen zu Nutzen- und Schadenendpunkte bis 360 Tage nach der 1. Dosis (RSV-Saison 1 Tag-361-Visite).</p> <p>i. Die finale Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Kinder der BPD / CHD-Kohorte ein Follow-up von 360 Tagen der 2. RSV-Saison abgeschlossen hatten (RSV-Saison 2 Tag-361-Visite).</p> <p>BPD: bronchopulmonale Dysplasie; CHD: angeborener Herzfehler; GA: Gestationsalter; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab

Studie	Intervention	Vergleich
MEDLEY	<p>Nirsevimab i. m. an Tag 1^a</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 50 mg bei < 5 kg Körpergewicht ▪ 100 mg bei ≥ 5 kg Körpergewicht <p>Placebo i. m. an Tag 31, 61, 91 und 121</p> <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliches Prüfpräparat ▪ Palivizumab oder ein anderer gegen RSV-gerichteter monoklonaler Antikörper oder eine RSV-Impfung, einschließlich einer maternalen RSV-Impfung ▪ monoklonaler oder polyklonaler Antikörper (z. B. Hepatitis-B-Immunglobulin oder i. v. Immunglobuline) <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ unterstützende Therapie einschließlich von routinemäßigen Vitaminen und Eisen; ab Tag 15 in Absprache mit der Prüffärztin / dem Prüfarzt: z. B. Antibiotika, Antiemetika, Medikamente gegen Durchfall, Schmerzmittel ▪ unterstützende Maßnahmen einschließlich von Bluttransfusionen und Blutprodukten, sowie weitere Maßnahmen in Übereinstimmung mit geltenden institutionellen Leitlinien <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ monoklonaler oder polyklonaler Antikörper ▪ geplante Herzoperation < 6 Monate nach der Randomisierung 	<p>Palivizumab 15 mg/kg Körpergewicht i. m. an Tag 1, 31, 61, 91 und 121^a</p>
<p>a. Nach einer ungeplanten kardiopulmonalen Bypass-Operation < 90 Tagen nach der 1. Dosis und noch vor Erhalt der letzten Dosis, erhielten Kinder der BPD / CHD-Kohorte in beiden Armen eine Ersatzdosis nach Protokolldosierungsschema. Bei einer kardiopulmonalen Bypass-Operation ≥ 90 Tage nach der 1. Dosis und noch vor Erhalt der letzten Dosis, erhielten Kinder im Nirsevimab-Arm eine Ersatzdosis Nirsevimab von 50 mg bzw. im Palivizumab Arm eine Ersatzdosis Palivizumab von 15 mg/kg Körpergewicht. Sofern die Kinder nach Meinung der Prüffärztin / des Prüfarztes für eine intramuskuläre Injektion stabil genug waren, konnten sie eine Ersatzdosis der Studienmedikation, für die sie randomisiert wurden, unmittelbar nach der Operation erhalten. Insgesamt erhielten 8 Kinder im Nirsevimab-Arm und 7 im Palivizumab-Arm eine Ersatzdosis.</p> <p>BPD: Bronchopulmonale Dysplasie; CHD: angeborener Herzfehler; i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus</p>		

Die Studie MEDLEY ist eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich Nirsevimab mit Palivizumab bei Kindern in ihrem 1. Lebensjahr, die in ihre 1. RSV-Saison eintreten. Die Studie umfasst 2 Kohorten: eine Frühgeborenen-Kohorte und eine Kohorte mit Kindern, die an einer bronchopulmonalen Dyplasie (BPD) oder einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler (Congenital Heart Defect [CHD]) vorerkrankt sind (im Folgenden BPD / CHD-Kohorte genannt). In die Frühgeborenen-Kohorte wurden gemäß Studienprotokoll Kinder geboren in einem Gestationsalter von ≤ 35 Wochen eingeschlossen, die laut nationaler oder lokaler Richtlinien für Palivizumab geeignet sind. 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. Für einen Studieneinschluss durfte in der Frühgeborenen-Kohorte weder eine bronchopulmonale

Dysplasie, noch ein hämodynamisch relevanter angeborener Herzfehler vorliegen. Kinder mit unkomplizierten kleinen arteriellen oder ventrikulären Septumdefekten oder persistierender Ductus arteriosus oder einer Aortenklappenstenose, pulmonaler Stenose oder einer alleinigen Koarktation der Aorta konnten allerdings in die Frühgeborenen-Kohorte eingeschlossen werden. In die BPD / CHD-Kohorte wurden Kinder eingeschlossen, die eine bronchopulmonale Dysplasie aufweisen und aufgrund dessen innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung medizinische Maßnahmen, wie eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr, Bronchodilatoren oder Diuretika benötigten, sowie Kinder mit einem hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler, der noch nicht oder nur teilweise korrigiert wurde. Gemäß der länderspezifischen Zulassung von Palivizumab konnten in Japan auch Kinder mit Trisomie 21 ohne Vorerkrankung in die BPD / CHD-Kohorte eingeschlossen werden. Kinder mit hämodynamisch signifikanten azyanotischen Herzläsionen mussten darüber hinaus eine pulmonale Hypertonie (gemessener pulmonaler arterieller Druck von ≥ 40 mmHg) oder einen Bedarf an täglicher unterstützender Medikation aufweisen. Alle in die Studie MEDLEY eingeschlossenen Kinder durften weder in der Vergangenheit noch zum Zeitpunkt der Randomisierung eine aktive untere Atemwegsinfektion oder eine RSV-Infektion haben bzw. gehabt haben.

Insgesamt wurden 925 Kinder in die Studie eingeschlossen, 615 Kinder in die Frühgeborenen-Kohorte und 310 Kinder in die BPD / CHD-Kohorte. Die Kinder wurden im Verhältnis 2:1 zufällig den Behandlungsarmen zugeteilt. In den Interventionsarm wurden 616 Kinder und in den Vergleichsarm 309 Kinder randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Region (nördliche Hemisphäre und südliche Hemisphäre) und Alter bei Eintritt in die 1. RSV-Saison (≤ 3 Monate, > 3 Monate ≤ 6 Monate, > 6 Monate). Die geplante Nachbeobachtung betrug für alle Kinder 360 Tage nach der 1. Dosis (d. h. bis Tag 361). Ausschließlich die Kinder der BPD / CHD-Kohorte erhielten auch in der 2. RSV-Saison Studienmedikation: Kinder der BPD/CHD-Kohorte, die in der 1. RSV-Saison dem Interventionsarm zugeteilt waren, erhielten noch eine weitere Dosis Nirsevimab und Kinder, die in der 1. RSV-Saison dem Vergleichsarm zugeteilt waren, wurden in einem Verhältnis von 1:1 auf den Nirsevimab-Arm oder Palivizumab-Arm re-randomisiert. Für die Nutzenbewertung ist die 2. RSV-Saison nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Nirsevimab und Palivizumab wurden jeweils gemäß Fachinformation [3,13] dosiert. Palivizumab wurde insgesamt in 5 Dosen alle 4 Wochen verabreicht. Bei der Gabe von Palivizumab besteht gemäß Fachinformation keine zeitliche Begrenzung auf einen Zeitraum von 5 Monaten. Es wird jedoch beschrieben, dass die meiste Erfahrung mit 5 monatlichen Injektionen während einer RSV-Saison gesammelt wurde [3], weshalb die Beschränkung der Palivizumab-Gabe auf 5 Dosen ohne Konsequenz bleibt. Da Nirsevimab nur eine Einmalgabe umfasst, erhielten die Kinder im Interventionsarm zur Aufrechterhaltung der Verblindung zusätzlich 1-mal monatlich eine intramuskuläre Placebo-Injektion an Tag 31, 61, 91 und 121. Zudem erhielten die Kinder, sofern notwendig, unterstützende Maßnahmen. Hierunter fielen

gemäß Studienprotokoll beispielsweise die Gabe von Bluttransfusionen und Blutprodukten, Antibiotika, Antiemetika, Antidiarrhoika und Analgetika. Ebenfalls konnten und wurden bei Bedarf eine Beatmung mit kontinuierlichem Atemüberdruck (CPAP-Beatmung), zusätzliche Sauerstoffzufuhr, oder die Gabe von Bronchodilatoren, Steroiden oder Herzmedikamenten eingesetzt.

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.

Datenschnitte

Für die Studie MEDLEY waren folgende Datenschnitte geplant:

- Datenschnitt vom 03.05.2021 (primäre Analyse): Auswertung nachdem alle Kinder ein Follow-up von 150 Tagen nach der 1. Dosis (RSV-Saison 1 Tag-151-Visite) abgeschlossen hatten; umfasst Auswertungen zum Nutzenendpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege; umfasst auch Ergebnisse zu Nebenwirkungen bei Kindern, die zu diesem Zeitpunkt länger als 151 Tage beobachtet wurden
- Datenschnitt vom 30.04.2022 (Season 2-Analyse, in Modul 4 A vom pU als sekundäre Analyse bezeichnet): Auswertung nachdem alle Kinder der BPD / CHD-Kohorte die Tag-151-Visite der 2. RSV-Saison abgeschlossen haben; umfasst auch Auswertungen zu Nutzen- und Schadenendpunkten bis 360 Tage nach der 1. Dosis (RSV-Saison 1 Tag-361-Visite)
- Datenschnitt vom 20.01.2023 (finale Analyse): Auswertung nachdem alle Kinder der BPD / CHD-Kohorte ein Follow -up von 360 Tagen nach der 1. Dosis der 2. Saison (RSV-Saison 2 Tag-361-Visite) abgeschlossen hatten

Die 2. RSV-Saison ist nicht Bestandteil der vorliegenden Fragestellung, daher ist die finale Analyse nicht für die Nutzenbewertung relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Der pU stellt in Modul 4 A für die Nutzenendpunkte die Ergebnisse zur RSV-Saison Tag-151-Visite (Datenschnitt vom 03.05.2021) dar und zieht diese zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Er begründet dies damit, dass RSV-Infektionen außerhalb des Zeitraums einer RSV-Saison die Ausnahme darstellen. Für Endpunkte zu Nebenwirkungen zieht der pU die Auswertungen zur RSV-Saison 1 Tag-361-Visite (Datenschnitt vom 30.04.2022) heran.

Da auch außerhalb der 5-monatigen RSV-Saison RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege auftreten können, werden für die vorliegende Nutzenbewertung abweichend vom Vorgehen des pU für alle eingeschlossenen Endpunkte die Auswertungen zur Tag-361-Visite

mit Datenschnitt am 30.04.2022 herangezogen, da diese den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum abdeckt.

Relevante Population für die Nutzenbewertung

Der pU legt zur der Studie MEDLEY sowohl Ergebnisse für die Gesamtpopulation als auch zu einer Teilpopulation vor. Die Teilpopulation umfasst 245 Kinder im Interventionsarm und 118 Kinder im Vergleichsarm. In der Teilpopulation berücksichtigt der pU die BPD / CHD-Kohorte 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. Damit berücksichtigt er Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 29 und 35 Wochen und im Alter von ≤ 6 Monaten nicht, für die gemäß aktuellem Therapiehinweis [1] und Zulassung von Palivizumab [3] ebenfalls eine Behandlung mit Palivizumab infrage kommt. Der pU begründet die Einschränkung hinsichtlich des Gestationsalters damit, dass zum Zeitpunkt der Zulassung von Nirsevimab für diese Frühgeborenen in Deutschland keine eindeutige Empfehlung für eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab oder Nirsevimab vorlag und beruft sich auf den zu dieser Zeit geltenden Therapiehinweis zu Palivizumab [4] und die S2k-Leitlinie mit der letzten Aktualisierung im Jahre 2018 [5] (siehe auch Kapitel I 2).

Die Nichtberücksichtigung von Frühgeborenen im Alter von ≤ 6 Monaten, geboren zwischen der 29 und 35. Schwangerschaftswoche, ist nicht sachgerecht. Gemäß den aktuellen Therapiehinweisen zu monoklonalen Antikörpern [1] sowie der aktuellen S2k-Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern [14] besteht für Frühgeborene im Alter von ≤ 6 Monaten zu Beginn der ersten RSV-Saison und geboren bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) die Indikation für eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab. Somit ist auch für diese Kinder, die nicht von der vom pU gebildeten Teilpopulation umfasst sind, eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab angezeigt. Sachgerecht ist, dass der pU Frühgeborene in einem Alter von > 6 Monaten aus der von ihm gebildeten Teilpopulation ausschließt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen. Zwar umfasst diese 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. Allerdings beträgt der Anteil bezogen auf die Gesamtpopulation 11 % (103 Kinder bei Randomisierung > 6 Monate alt) bzw. maximal 4 % (39 Kinder mit Gestationsalter ≥ 35 Wochen), sodass der Anteil an Kindern, die nicht unter die vorliegende Fragestellung fallen, bei maximal 15 % liegt (bei keinerlei Überlappung der beiden Charakteristika). Da im Gegensatz zur vom pU vorgelegten Teilpopulation die Gesamtpopulation auch Kinder mit einem Gestationsalter zwischen 29 und 35 Wochen umfasst, für die eine Sekundärprophylaxe mit einem RSV-Antikörper angezeigt ist, und zusätzlich der Anteil an Kindern, die nicht der vorliegenden Fragestellung entsprechen,

bei maximal 15 % liegt, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen. Gemäß der länderspezifischen Zulassung von Palivizumab konnten in Japan auch Kinder mit Trisomie 21 ohne Vorerkrankung in die BPD / CHD-Kohorte eingeschlossen werden (siehe oben). Gemäß dem aktuellen Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern vom 02.11.2023 [1] besteht für Kinder mit Trisomie 21 ohne eine bronchopulmonale Dysplasie oder einen hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler und geboren ab der 36. Schwangerschaftswoche, allerdings keine Palivizumab-Eignung. Dies betrifft jedoch nur 1 Kind in der BPD / CHD-Kohorte und bleibt daher ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Nirsevimab N ^a = 616	Palivizumab N ^a = 309
MEDLEY		
Alter bei Randomisierung [Monate], MW (SD)	3,9 (2,6)	3,8 (2,5)
Geschlecht [w / m], (%)	52/ 48	57/ 43
Alterskategorie, n (%)		
≤ 3 Monate	274 (45)	144 (47)
> 3 Monate bis ≤ 6 Monate	210 (34)	101 (33)
> 6 Monate ^b	132 (21)	64 (21)
Abstammung, n (%)		
weiß	483 (78)	249 (81)
schwarz	59 (10)	29 (9)
asiatisch	36 (6)	14 (5)
andere ^c	38 (6) ^d	16 (5) ^d
GA [Wochen]; N		
MW (SD)	31,7 (3,7)	31,4 (3,7)
Median (min; max)	32,0 (22; 41)	32,0 (23; 40)
GA-Kategorie, n (%)		
< 29 Wochen	130 (21)	70 (23)
≥ 29 bis < 35 Wochen	390 (63) ^d	197 (64) ^d
≥ 35 Wochen ^e	96 (16)	42 (14)
angeborener Herzfehler, n (%)		
ja	70 (11)	34 (11)
nein	546 (89)	275 (89)
bronchopulmonale Dysplasie, n (%)		
ja	147 (24)	70 (23)
nein	469 (76)	239 (77)
Trisomie 21, n (%)		
ja	9 (1) ^f	3 (< 1)
nein	607 (99)	306 (99)
Therapieabbruch, n (%) ^g	11 (2)	3 (< 1)
Studienabbruch, n (%) ^h	73 (12) ^d	46 (15) ^d

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Nirsevimab	Palivizumab
Charakteristikum	N ^a = 616	N ^a = 309
Kategorie		
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b. Ein Anteil von 17 % der Frühgeborenen-Kohorte ohne eine bronchopulmonale Dysplasie oder einen angeborenen Herzfehler (entspricht 11 % der Gesamtpopulation) war zum Zeitpunkt der Randomisierung > 6 Monate alt.		
c. In der Kategorie enthalten sind folgende Abstammungen im Interventions- vs. Kontrollarm: indigen (Amerika / Alaska) 2 % vs. 2 %, indigen (Hawaii / Pazifische Inseln) < 1 % vs. < 1 %, andere 3 % vs. 2 %, divers < 1 % vs. 1 %.		
d. eigene Berechnung		
e. In der Frühgeborenen-Kohorte sind im Interventions- vs. Kontrollarm 8 % vs. 3 % in einem GA von ≥ 35 Schwangerschaftswochen geboren.		
f. In der Frühgeborenen-Kohorte enthält der Interventionsarm 1 Kind mit Trisomie 21 ohne eine bronchopulmonale Dysplasie oder einen angeborenen Herzfehler.		
g. Bis auf 1 Kind, das die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen hat, liegen keine Angaben zu den Gründen für den Therapieabbruch vor.		
h. Häufigster Grund für den Studienabbruch im Interventionsarm vs. Kontrollarm waren der Widerruf durch Eltern oder Erziehungsberechtigte (7 % vs. 9 %). Im Interventions- vs. Kontrollarm brachen < 1 % vs. < 1 % aufgrund der COVID-19 Pandemie und aus „anderen Gründen“ < 1 % vs. 2 % die Studie ab.		
GA: Gestationsalter; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Charakteristika der Kinder sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie MEDLEY weitestgehend ausgeglichen. Die Kinder waren bei Randomisierung im Interventionsarm im Mittel 3,9 Monate und im Vergleichsarm 3,8 Monate alt. Mit 52 % bzw. 57 % wurden zu etwas mehr als die Hälfte der Mädchen in die Studie eingeschlossen. In beiden Armen waren die Kinder bei Randomisierung überwiegend ≤ 3 Monate alt (45 % vs. 47 %) und etwa ein Drittel der Kinder war zwischen 3 und 6 Monate alt (34 % vs. 33 %). Der Anteil an Kindern, die zum Zeitpunkt der Randomisierung > 6 Monate alt waren, betrug in beiden Behandlungsarmen 21 %. Mit 63 % im Interventionsarm und 64 % im Vergleichsarm wurde die Mehrheit der Kinder mit einem Gestationsalter zwischen 29 und 35 Schwangerschaftswochen geboren. Der Anteil an vorerkrankten Kindern war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. In beiden Behandlungsarmen hatten 11 % der Kinder einen hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler und 24 % bzw. 23 % eine bronchopulmonale Dysplasie. Der Anteil an Therapieabbrüchen war in beiden Behandlungsarmen gering (2 % vs. < 1 %). Der Anteil an Studienabbrüchen betrug 12 % vs. 15 %.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MEDLEY	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	niedrig
<p>a. Zum Zeitpunkt der Studie konnte es aufgrund der COVID-19-Pandemie zu Einschränkungen bei der Wahrnehmung der geplanten Visiten und zu Verzögerungen bei der Verabreichung der Studienmedikation kommen. Zudem beeinflussten die Coronaschutzmaßnahmen ebenfalls die RSV-Verbreitung und somit das Risiko einer RSV-Infektion. Aufgrund dessen wurden Änderungen des Studienprotokolls und bei den geplanten Analysen beschlossen. Diese Maßnahmen sowie die vergleichbare Situation für alle teilnehmenden Kinder unabhängig von der Studienmedikation ergeben kein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorische Synzytial-Virus</p>							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MEDLEY als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass mit 85 % die Mehrheit der 25 Studienzentren in Europa, den USA und Kanada lagen, und dass die Gesundheitsversorgung und sozialen Strukturen der Länder mit denen in Deutschland vergleichbar seien. Gemäß pU ist die Übertragbarkeit für die von ihm herangezogene Teilpopulation garantiert, da die Teilpopulation auf Basis der europäischen Zulassung von Palivizumab sowie den deutschen Empfehlungen vor der Zulassung von Nirsevimab gebildet wurde und somit der Definition der Palivizumab-Eignung anhand deutscher Kriterien entspräche. Die Ergebnisse der Studie MEDLEY lassen sich laut pU ohne Limitationen auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

1.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

1.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität

- Morbidität
 - RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität ^a	RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^c	Schwere UEs ^{c, d}	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
MEDLEY	ja	ja	nein ^e	ja	ja	ja	nein ^f

a. Erhoben im Rahmen der Sicherheit als unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge.
 b. bestehend aus den Komponenten Hospitalisierung und ambulanter Behandlung, jeweils aufgrund von einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege
 c. Enthalten potenziell erkrankungsbezogene Ereignisse; in der vorliegenden Datensituation werden die Ergebnisse zu den Gesamtraten nicht relevant beeinflusst.
 d. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 e. Es wurden keine Endpunkte in der Endpunktkategorie erhoben.
 f. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Anmerkungen zu Endpunkten

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.

Kriterien für eine bestätigte RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Für die Erhebung einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege mussten für die beiden Komponenten Hospitalisierung und ambulante Versorgung definierte Kriterien erfüllt sein. Neben einer ärztlichen Untersuchung, in deren Rahmen dokumentiert wurde, ob die unteren Atemwege betroffen sind und Atemgeräusche (Rhonchus, Rasselgeräusche, Knistern oder Keuchen) vorliegen, musste zudem nach der ärztlichen Untersuchung bzw. Diagnose per Nasenabstrich ein positives Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) Testergebnis für eine RSV-Infektion aus einem Zentrallabor vorliegen. Neben diesen beiden Kriterien musste für die Kinder der Frühgeborenen-Kohorte darüber hinaus mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- erhöhte Atemfrequenz im Ruhezustand (Alter < 2 Monate: ≥ 60 Atemzüge/min, Alter 2 bis 6 Monate: ≥ 50 Atemzüge/min, Alter > 6 Monate bis 2 Jahre: ≥ 40 Atemzüge/min)
- Hypoxämie: bei ≤ 1800 Höhenmetern eine Sauerstoffsättigung < 95 % in Raumluft, bei > 1800 Höhenmetern eine Sauerstoffsättigung < 92 % in Raumluft
- klinische Anzeichen einer schweren Atemwegserkrankung (z. B. akutes hypoxisches oder ventilatorisches Versagen, neu auftretende Atemaussetzer, Nasenflügelatmen, inter- / subkostale oder supraklavikuläre Retraktionen, Ächzen) oder eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr erfordernde Dehydrierung, die durch eine unzureichende orale Aufnahme aufgrund der Atemnot bedingt war

Für die Kinder der BPD / CHD-Kohorte musste über die zuvor genannten 2 Kriterien hinaus mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- eine um ≥ 20 % erhöhte Atemfrequenz im Ruhezustand im Vergleich zu Baseline, die darüber hinaus oberhalb der oben genannten Grenzwerte für die Frühgeborenen-Kohorte liegt
- Hypoxämie: eine Sauerstoffsättigung < 95 % in Raumluft oder eine Abnahme der Sauerstoffsättigung um 5 % im Vergleich zu Baseline bei Kindern mit einer Baseline-Sauerstoffsättigung < 95 % in Raumluft, ein akuter dokumentierter Bedarf an zusätzlichem Sauerstoff oder ein erhöhter Bedarf an Sauerstoff verglichen mit Baseline
- klinische Anzeichen einer schweren Atemwegserkrankung (z. B. akutes hypoxisches oder ventilatorisches Versagen, neu auftretende Atemaussetzer, Nasenflügelatmen,

inter- / subkostale oder supraklavikuläre Retraktionen, Ächzen) oder eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr erfordernde Dehydrierung, die durch eine unzureichende orale Aufnahme aufgrund der Atemnot bedingt war

- Verschreibung neuer oder einer höheren Dosis bestehender Medikamente im Vergleich zu Baseline (z. B. Bronchodilatoren, Steroide, Diuretika, kardiale Medikation)

Für beide Kohorten stellen die erhöhte Atemfrequenz sowie die klinischen Anzeichen einer schweren Atemwegserkrankung patientenrelevante Kriterien dar. Das Kriterium Hypoxämie ist hingegen das Ergebnis einer Messung mit einem Pulsoxymeter. Diese ist nicht zwangsläufig patientenrelevant. Jedoch liegen die festgelegten kohortenspezifischen Grenzwerte für eine Hypoxämie in einem Bereich eines relevanten Sauerstoffmangels und nahe eines kritischen Bereichs, der eine zusätzliche Sauerstoffgabe erforderlich machen kann [15]. Aus diesem Grund wird das definierte Kriterium Hypoxämie in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevantes Kriterium eingestuft. Für das spezifisch für die BPD / CHD-Kohorte geltende Kriterium Verschreibung neuer oder einer verglichen mit Baseline höheren Dosis bestehender Medikamente ist anzumerken, dass eine Dosisescalation bestehender Bronchodilatoren, Diuretika oder kardialer Medikation oder eine Neuintiierung der genannten Wirkstoffklassen nicht zwangsläufig im Zusammenhang mit einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege stehen und zudem für die Kinder als alleiniges Kriterium keine spürbare Verschlechterung bedeuten muss. Insgesamt traten in den beiden Studienarmen der BPD / CHD-Kohorte bis zu Tag 361 bei 7 Kindern eine RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege auf, bei 4 dieser Kinder fand eine Dosisescalation oder Neuintiierung von Medikamenten statt. Allerdings ist auf Basis der vorliegenden Angaben zu den bestehenden Symptomen hinreichend sichergestellt, dass bei der Mehrheit der Kinder der BPD / CHD-Kohorte, bei denen eine RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege erfasst wurde, mindestens ein weiteres Symptom (z. B. interkostale Retraktionen) vorlag. Somit bleibt diese Unsicherheit hinsichtlich der Patientenrelevanz dieses Kriteriums ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Definition der Teilkomponenten RSV-bedingte Hospitalisierung und RSV-bedingte ambulante Versorgung

Wie bereits beschrieben setzt sich der Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege aus 2 Teilkomponenten zusammen. Die Teilkomponente Hospitalisierung ist definiert als primäre oder nosokomiale Hospitalisierung. Eine primäre Hospitalisierung lag vor, wenn ein Kind, das aufgrund einer respiratorischen Infektion der oberen oder unteren Atemwege ins Krankenhaus eingewiesen wurde und innerhalb von 2 Tagen vor oder nach der Krankenhauseinweisung mittels RT-PCR positiv auf eine RSV-Infektion getestet wurde. Eine nosokomiale Hospitalisierung lag vor, wenn bei einem Kind, bei dem während eines Krankenhausaufenthalts eine neu auftretende Verschlechterung des respiratorischen Status (Bedarf von zusätzlichem Sauerstoff oder erhöhter Bedarf für eine Sauerstoffunterstützung

bei einer bereits bestehenden Sauerstoffzufuhr aufgrund der neu hinzu gekommenen Symptome oder Bedarf für eine mechanische Beatmung) dokumentiert wurde und eine von einem Zentrallabor mittels 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 Versorgung von Kindern, die aufgrund einer RSV-Infektion in Klinikambulanz, Akutversorgung und Notfallambulanz versorgt werden müssen.

Relevante Auswertung des kombinierten Endpunkts

RSV-Infektionen der unteren Atemwege, die zur Hospitalisierung führen, sind potenziell schwerer als RSV-Infektionen der oberen Atemwege, die im Rahmen einer ambulanten Versorgung behandelt werden können. Allerdings ist für die vorliegende Nutzenbewertung das Auftreten jeglicher RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege, unabhängig von der sich entwickelnden Schwere, relevant. Daher wird der kombinierte Nutzenendpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung in seiner Gesamtheit herangezogen. Hinsichtlich der Komponente Hospitalisierung liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Kinder bis Tag 361 eine primäre bzw. nosokomiale Hospitalisierung hatten. Bis Tag 151 (1. RSV-Saison) wurde in beiden Behandlungsarmen keine nosokomiale und jeweils 2 primäre Hospitalisierungen erfasst. Bis Tag 361 wurden insgesamt (primär und nosokomial) 5 Kinder im Interventionsarm und 3 Kinder im Vergleichsarm hospitalisiert.

Der pU zieht entgegen dem Vorgehen in der vorliegenden Nutzenbewertung in Modul 4 A Auswertungen des kombinierten Endpunkts bis zur Tag-151-Visite der 1. RSV-Saison heran (siehe auch Abschnitt I 3.1.2). Zu diesem Auswertungszeitpunkt trat bei 4 Kindern im Interventionsarm und 3 Kindern im Vergleichsarm eine RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege auf, zwischen Tag 151 und Tag 361 kamen bei weiteren 8 bzw. 4 Kindern Ereignisse hinzu. Nach Ende der 5-monatigen RSV-Saison traten noch in relevantem Ausmaß RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege auf, die Auswertungen zu Tag 361 haben somit einen höheren Informationsgehalt und sind für die Nutzenbewertung relevant. Es ist anzumerken, dass die Ergebnisse für den Vergleich des Interventionsarms gegenüber dem Vergleichsarm an den Auswertungszeitpunkten Tag 151 und Tag 361 jeweils nicht statistisch signifikant sind.

Zur eingeschlossenen Studie MEDLEY ist anzumerken, dass diese innerhalb der COVID-19 Pandemie durchgeführt wurde. Aufgrund der damals geltenden Coronaschutzmaßnahmen

ist nicht ausgeschlossen, dass hierdurch RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege verhindert wurden.

RSV-bedingte Hospitalisierung

Der pU zieht die RSV-bedingte Hospitalisierung in Modul 4 A als eigenständigen Nutzenendpunkt der Kategorie Morbidität heran. Der Endpunkt RSV-bedingte Hospitalisierung wird allerdings bereits als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege erfasst und als solche in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Zur Gesamthospitalisierung liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Die Auswertungen der Gesamtraten der SUEs und schweren UEs umfassen potenziell Ereignisse, die der Symptomatik einer RSV-bedingten unteren Atemwegsinfektion zugeordnet werden können, wie z. B. die bevorzugten Begriffe (PT) Pneumonie, Bronchitis oder Bronchiolitis. Für eine adäquate Bewertung der Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind Auswertungen zu SUEs und schwere UEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse notwendig. In der vorliegenden Datensituation ist jedoch auf Basis der Angaben zu häufigen UEs hinreichend sichergestellt, dass die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nicht relevant beeinflusst werden (siehe I Anhang B). Die Gesamtraten der SUEs und schweren UEs inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse werden daher für die Nutzenbewertung herangezogen.

I 3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtmortalität ^a	RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs ^e
MEDLEY	N	N	N	– ^d	N	N	N	–

a. Erhoben im Rahmen der Sicherheit als unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge.
b. Bestehend aus den Komponenten Hospitalisierung und ambulanter Behandlung, jeweils aufgrund von einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege.
c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
d. Es wurden keine Endpunkte in der Endpunktkategorie erhoben.
e. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen UEs identifiziert.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege, SUEs und schwere UEs sowie Abbruch wegen UEs wird als niedrig eingestuft.

I 3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Nirsevimab mit Palivizumab bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), bei denen Palivizumab angezeigt ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs finden sich in I Anhang B.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Nirsevimab		Palivizumab		Nirsevimab vs. Palivizumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MEDLEY (Tag 361)					
Mortalität					
Gesamt mortalität	614	5 (0,8)	304	1 (0,3)	2,48 [0,29; 21,10]; 0,449 ^a
Morbidität					
RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (kombinierter Endpunkt)	616	12 (1,9)	309	7 (2,3)	0,86 [0,34; 2,16] ^d ; 0,791 ^a
Hospitalisierung	616	5 (0,8)	309	3 (1,0)	0,84 [0,20; 3,48] ^d ; 0,866 ^a
primär ^b	616	–	309	–	–
nosokomial ^c	616	–	309	–	–
ambulante Versorgung	616	11 (1,8 ^d)	309	4 (1,3 ^d)	1,38 [0,44; 4,30] ^d ; 0,617 ^a
Notfallambulanz	616	6 (0,1 ^d)	309	0 (0,0 ^d)	6,53 [0,37; 115,57] ^d ; 0,089 ^a
Akutversorgung	616	3 (0,5 ^d)	309	1 (0,3 ^d)	1,50 [0,16; 14,41] ^d ; 0,791 ^a
Klinikambulanz	616	5 (0,8 ^d)	309	3 (0,1 ^d)	0,84 [0,20; 3,48] ^d ; 0,866 ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	614	444 (72,3)	304	215 (70,7)	–
SUEs	614	80 (13,0)	304	38 (12,5)	1,04 [0,73; 1,50]; 0,870 ^a
schwere UEs ^e	614	50 (8,1)	304	25 (8,2)	0,99 [0,63; 1,57]; 0,979 ^a
Abbruch wegen UEs	614	1 (0,2)	304	0 (0,0)	1,49 [0,06; 36,41]; 0,599 ^a
<p>a. eigene Berechnung; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [16])</p> <p>b. Es liegen zum Anteil an primären Hospitalisierungen zu Tag 361 keine Daten vor. Zu Tag 151 gab es in beiden Behandlungsarmen jeweils 2 primäre Hospitalisierungen. Zur Definition primärer Hospitalisierungen siehe Abschnitt I 3.2.1.</p> <p>c. Es liegen zum Anteil an nosokomialen Hospitalisierungen zu Tag 361 keine Daten vor. Zu Tag 151 gab es keine nosokomialen Hospitalisierungen. Zur Definition nosokomialer Hospitalisierungen siehe Abschnitt I 3.2.1.</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Für den kombinierten Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege, bestehend aus hierdurch bedingten Hospitalisierungen und ambulanter Versorgung, sowie für die Einzelkomponenten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie MEDLEY nicht erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung wurden folgende Subgruppen betrachtet:

- Alter bei Randomisierung (≤ 3 Monate; > 3 Monate bis ≤ 6 Monate; > 6 Monate)
- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Studieneinschlusskriterium (bronchopulmonale Dysplasie / hämodynamisch relevanter angeborener Herzfehler; Frühgeburtlichkeit)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert

< 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte liegen nur für Endpunkte zu Nebenwirkungen Subgruppenanalysen zu den oben genannten Merkmalen zum Zeitraum bis zur Tag-361-Visite (1. RSV-Saison) vor. Für den Endpunkt Gesamtmortalität, der im Rahmen von UEs erhoben wurde, gibt der pU an, dass aufgrund der wenigen aufgetretenen Ereignisse die Anforderungen für eine Berechnung des Interaktions-p-Werts nicht erfüllt sind, sodass keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Dies ist sachgerecht. Unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik zeigen sich für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen für die Merkmale Alter bei Randomisierung, Geschlecht und Studieneinschlusskriterium.

Der pU betrachtet für den kombinierten Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege in Modul 4 A ausschließlich Ergebnisse zur Tag 151-Visite (1. RSV-Saison). Aufgrund weniger aufgetretener Ereignisse in diesem Endpunkt führt der pU keine Subgruppenanalysen durch. Subgruppenanalysen für die Subgruppenmerkmale Alter bei Randomisierung und Geschlecht, die den für die Nutzenbewertung betrachteten Zeitraum bis zur Tag 361-Visite (1. RSV-Saison) umfassen, liegen für den genannten Endpunkt nicht vor. Bis zur Tag 151-Visite (1. RSV-Saison) verteilen sich die in sehr geringer Anzahl auftretenden Ereignisse über die Subgruppen hinweg insgesamt gleichmäßig. Da zum Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege bezogen auf die Gesamtpopulation und somit subgruppenübergreifend zu Tag 361 nur eine geringe Anzahl an Ereignissen aufgetreten sind (12 vs. 7 Kinder mit Ereignis im Interventions- vs. Kontrollarm), wird davon ausgegangen, dass sich für die Subgruppenmerkmale Alter bei Randomisierung und Geschlecht auch zu Tag 361 keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zeigen. Für das Subgruppenmerkmal Studieneinschlusskriterium ergibt sich zum Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege zu Tag 361 keine statistisch signifikante Effektmodifikation.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Nirsevimab vs. Palivizumab

Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention vs. Vergleich Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
Gesamtmortalität	0,8 % vs. 0,3 % RR: 2,48 [0,29; 21,10]; p = 0,449	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege	1,9% vs. 2,3 % RR: 0,86 [0,34; 2,16]; p = 0,791	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben	
Nebenwirkungen		
SUEs	13,0 % vs. 12,5 % RR: 1,04 [0,73; 1,50]; p = 0,870	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	8,1 % vs. 8,2 % RR: 0,99 [0,63; 1,57]; p = 0,979	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0,2 % vs. 0 % RR: 1,49 [0,06; 36,41]; p = 0,599	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; RSV: Respiratorische Synzytial-Virus ; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.	

In der Gesamtschau zeigen sich weder positive noch negative Effekte für Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab als Sekundärprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Palivizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Fragestellung 1 einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

I 4 Fragestellung 2: Kinder, für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt ist

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Studienliste zu Nirsevimab (Stand zum 19.12.2023)
- bibliografische Recherche zu Nirsevimab (letzte Suche am 19.12.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nirsevimab (letzte Suche am 19.12.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nirsevimab (letzte Suche am 19.12.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nirsevimab (letzte Suche am 14.03.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Es wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten identifiziert.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCTs D5290C00003 [18-21] und HARMONIE [22-25] zum Vergleich von Nirsevimab mit Placebo bzw. keiner Intervention und zieht diese für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Studien D5290C00003 und HARMONIE sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten abzuleiten. Maßgeblich für die Nichteignung ist, dass die in die Studien eingeschlossenen Kinder für Palivizumab geeignet sind und beobachtendes Abwarten nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt. Im Folgenden werden die Studien beschrieben und der Ausschluss begründet.

I 4.1.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie D5290C00003

Die Studie D5290C00003 ist eine abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie, in der Nirsevimab mit Placebo zur Vermeidung von RSV-Infektionen der unteren Atemwege verglichen wurde. Eingeschlossen wurden gesunde Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 29 Schwangerschaftswochen + 0 Tage und 34 Schwangerschaftswochen + 6 Tage. Die Kinder mussten sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vor ihrer 1. RSV-Saison befinden, durften zum Zeitpunkt des Screenings damit nicht > 1 Jahr alt sein. Sofern sie in einem europäischen Studienzentrum in die Studie

eingeschlossen wurden, mussten sie ab Protokollamendment 1 für die Europäische Union vom 15.05.2018 zum Zeitpunkt des Screenings ≤ 8 Monate alt sein. Gemäß Studieneignungskriterien durften die Kinder entsprechend den Kriterien der American Academy of Pediatrics [26] oder anderen lokalen Richtlinien nicht für eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab geeignet sein. Zum Zeitpunkt der Randomisierung durfte keine akute Erkrankung vorliegen, ebenso führte eine Erkrankung der oberen Atemwege 7 Tage vor Randomisierung zum Ausschluss von der Studienteilnahme. Auch waren Kinder mit aktiver oder vorangegangener RSV-Infektion von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Zwischen November 2016 und dem Studienende im Dezember 2018 wurden insgesamt 1453 Kinder in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach nördlicher bzw. südlicher Hemisphäre und Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung. Es wurden 969 Kinder in den Nirsevimab-Arm und 484 Kinder in den Placeboarm eingeschlossen. Diese erhielten 1 intramuskuläre Injektion von 50 mg Nirsevimab bzw. Placebo und wurden nachfolgend für weitere 360 Tage beobachtet. Gemäß Fachinformation wird Nirsevimab in Abhängigkeit vom Körpergewicht eingesetzt [13]. Kinder mit einem Körpergewicht < 5 kg erhalten eine Dosis von 50 mg Nirsevimab, ab einem Körpergewicht von 5 kg werden 100 mg Nirsevimab verabreicht. Eine zulassungskonforme Dosierung erhielt in der Studie D5290C00003 daher die Teilpopulation der Kinder mit einem Körpergewicht unter 5 kg. Diese Teilpopulation umfasst 570 Kinder im Nirsevimab-Arm und 290 Kinder im Placeboarm.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Auftreten von medizinisch-behandelten RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege während der 5-monatigen RSV-Saison. Weitere Endpunkte beinhalten u. a. Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pU Ergebnisse der finalen Analyse, d. h. nachdem alle Kinder die letzte Studienvsiste und damit Tag 361 abgeschlossen hatten, vor.

Studie HARMONIE

Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine 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 gemäß Studienprotokoll sowohl Frühgeborene als auch termingerecht geborene Kinder eingeschlossen. Die Kinder mussten sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vor ihrer 1. RSV-Saison befinden und durften gemäß Studieneignungskriterien entsprechend lokalen Richtlinien nicht für eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab geeignet sein. Zum Zeitpunkt der Randomisierung durfte weder eine aktive RSV-Infektion noch eine aktive Infektion der unteren Atemwege vorliegen. Kinder mit einer mäßigen oder schweren Erkrankung / Infektion oder Krankheit mit Fieber (Temperatur ≥ 38 C)

konnten erst dann in die Studie aufgenommen werden, wenn die Erkrankung abgeklungen war.

Insgesamt wurden 8058 Kinder in die Studie HARMONIE eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Nirsevimab (N = 4037) oder keiner Intervention (N = 4021) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land und Alter der Kinder. Die Behandlung mit Nirsevimab entsprach den Angaben der Fachinformation [13].

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 Studie wurde im August 2022 gestartet und ist noch laufend. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen Ergebnisse zum Datenschnitt vom 28.02.2023 vor. Dabei handelt es sich um den Datenschnitt zur präspezifizierten primären Analyse der Studie.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studien D5290C00003 und HARMONIE finden sich in Tabelle 20 in I Anhang C.

Vorgehen des pU

Für die Studie D5290C00003 stellt der pU Ergebnisse sowohl der Gesamtpopulation als auch der Teilpopulation mit einem Körpergewicht < 5 kg dar, um sicherzustellen, dass die Kinder im Nirsevimab-Arm eine zulassungskonforme Dosierung (50 mg) erhalten haben. Die Teilpopulation der gesunden Frühgeborenen < 5 kg mit einem Gestationsalter von 29 Schwangerschaftswochen + 0 Tage bis 34 Schwangerschaftswochen + 6 Tage umfasst aus Sicht des pU Kinder, für die eine Behandlung mit Palivizumab nicht angezeigt ist. Diese Teilpopulation umfasst 570 Kinder im Nirsevimab-Arm und 290 Kinder im Placeboarm.

Für die Studie HARMONIE stellt der pU Ergebnisse der Teilpopulation (vom pU als Dossierpopulation bezeichnet) dar, die als Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 29 bis 35 Schwangerschaftswochen geboren wurden. Diese Teilpopulation von 317 Kindern im Nirsevimab-Arm und 299 Kindern im Vergleichsarm umfasst aus Sicht des pU diejenigen Kinder, für die eine RSV-Sekundärprophylaxe angezeigt ist und für die zudem eine Palivizumab-Behandlung nicht geeignet ist.

Darüber hinaus fasst er die Ergebnisse der vorgelegten Teilpopulationen beider Studien metaanalytisch zusammen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU alle in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse heran.

I 4.1.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegten Auswertungen für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, abzuleiten. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

Für Frühgeborene, die bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 Schwangerschaftswochen [+ 6 Tage]) geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison 6 Monate oder jünger sind, ist gemäß aktuellem Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern vom 02.11.2023 [1] und der Zulassung von Palivizumab [3] eine Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen der unteren Atemwege angezeigt und eine Palivizumab-Eignung gegeben (siehe Kapitel I 2).

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 (entsprechend Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung) gemäß Therapiehinweis zu Palivizumab aus dem Jahr 2023 [1] infrage, sofern sie zu Beginn der 1. 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 D5290C00003 207 von 1453 eingeschlossenen Kindern (14,3 %). In der vom pU vorgelegten Teilpopulation mit < 5 kg zum Zeitpunkt der Randomisierung, die entsprechend der Fachinformation von Nirsevimab behandelt wurde, waren nur 2 Kinder > 6 Monate alt. Die vorgelegte Teilpopulation der Studie entspricht daher nicht der für Fragestellung 2 vom G-BA festgelegten Patientenpopulation für die eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab nicht angezeigt ist. Die Gesamtpopulation der Studie D5290C00003 ist entsprechend ebenfalls nicht relevant, wobei für diese hinzukommt, dass ein Teil der Kinder eine nicht zulassungskonforme Nirsevimab-Dosis erhalten hat.

Die vom pU 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 > 6 Monate alt (siehe Tabelle 21 in I Anhang C), eine Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen der unteren Atemwege ist gemäß aktuellem Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern für diese Kinder nicht angezeigt. Für alle Frühgeborenen der Teilpopulation im Alter von ≤ 6 Monaten ist dagegen gemäß aktuellem Therapiehinweis nicht nur eine Sekundärprophylaxe angezeigt, sie sind zudem für eine Palivizumab-Behandlung geeignet. Die vorgelegte Teilpopulation der Studie HARMONIE entspricht daher ebenfalls nicht der für Fragestellung 2 vom G-BA festgelegten Patientenpopulation.

Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern vom 02.11.2023 [1] benennt verschiedene Gruppen von Kindern mit hohem Risiko für schwere Infektionsverläufe, für die eine Sekundärprophylaxe angezeigt ist, darunter auch Kinder mit Trisomie 21. Hierzu konkretisiert der G-BA in seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, 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 (siehe auch Kapitel I 1). Gemäß Zulassung von Palivizumab [3] sind diese Patientinnen und Patienten nicht vom Anwendungsgebiet für Palivizumab umfasst. Eine Behandlung mit Palivizumab ist für diese Kinder entsprechend nicht geeignet. Aus dem Studienbericht geht hervor, dass die Gesamtstudienpopulation der Studie HARMONIE wenige Kinder mit Trisomie 21 enthält. Den verfügbaren Angaben ist jedoch nicht zu entnehmen, wie viele Kinder dieser kleinen Gruppe von maximal 15 Kindern (9 im Interventions- und 6 im Vergleichsarm) ein Gestationsalter von ≥ 36 Schwangerschaftswochen aufwiesen und damit der für Fragestellung 2 vom G-BA festgelegten Patientenpopulation entsprechen. Auswertungen zu diesen Kindern legt der pU nicht vor.

Angaben zur Charakterisierung der vorgelegten Teilpopulation der Studie D5290C00003 mit zulassungskonformer Dosierung im Interventionsarm und der vom pU herangezogenen „Dossierpopulation“ der Studie HARMONIE können Tabelle 21 in I Anhang C der vorliegenden Nutzenbewertung entnommen werden.

Zusammenfassend bilden die vom pU vorgelegten Daten nicht die Population gemäß Fragestellung 2 ab und sind daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, keine geeigneten Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen für Nirsevimab für diese Patientengruppe nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Fragestellung 2 einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Nirsevimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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	Zusatznutzen nicht belegt
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	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- 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 zweckmäßige Vergleichstherapie 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:
- 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
- d. Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 02.11.2023 [1] 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.

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSV: Respiratorische Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittel-versorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-867/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2024-01-18.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. AstraZeneca. Synagis 50 mg/0,5 ml Injektionslösung, Synagis 100 mg/1 ml Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 05.03.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Palivizumab [online]. 2008 [Zugriff: 23.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-694/2008-06-19-AMR4-Palivizumab_BAnz.pdf.
5. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. S2k-Leitlinie "Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern" Aktualisierung 2017/2018 [online]. 2018 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012|_S2k_Prophylaxe-von-schweren_RSV-Erkrankungen-Risikokindern-Palivizumab_2018-11.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab [online]. 2023 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9935/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab_TrG.pdf.
7. AstraZeneca. A Phase 2/3 Randomised, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY); Interim Clinical Study Report - Primary Analysis, D5290C00005 [unveröffentlicht]. 2021.
8. AstraZeneca. A Phase 2/3 Randomised, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY); Interim Clinical Study Report - Season 2 Analysis, D5290C00005 [unveröffentlicht]. 2022.

9. AstraZeneca. A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY); Clinical Study Report - Final Analysis, D5290C00005 [unveröffentlicht]. 2023.
10. AstraZeneca. A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY) [online]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03959488>.
11. MedImmune. A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000201-69.
12. Domachowske J, Madhi SA, Sim et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med* 2022; Vol.386(9): 892-894.
13. Sanofi. Beyfortus 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Beyfortus 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2023 [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern" - Aktualisierung 2023/Version 5.1 [online]. 2023 [Zugriff: 23.04.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012|_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2023-10.pdf.
15. Manti S, Staiano A, Orfeo L et al. 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr* 2023; 49(1). <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01392-6>
16. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
18. Griffin MP, Yuan Y, Takas T et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2020; 383(5): 415-425. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913556>.

19. MedImmune. A Phase 2b Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001677-33.
20. MedImmune. A Phase 2b Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants [online]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02878330>.
21. MedImmune. A Phase 2b Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants; clinical study report D5290C00003 [unveröffentlicht]. 2019.
22. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med* 2023; 389(26): 2425-2435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309189>.
23. Sanofi Pasteur. A Phase IIIb randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus in infants (HARMONIE) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000099-20.
24. Sanofi Pasteur. Study of a Single Intramuscular Dose of Nirsevimab in the Prevention of Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Healthy Term and Preterm Infants During the First Year of Life [online]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05437510>.
25. Sanofi Pasteur. A Phase IIIb randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus in infants (HARMONIE); Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
26. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014; 134(2): e620-638. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1666>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Nirsevimab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(nirsevimab OR MEDI8897) [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
nirsevimab* OR MEDI8897

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
nirsevimab OR MEDI8897

I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1)

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 16: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nirsevimab N = 614	Palivizumab N = 304
MEDLEY		
Gesamtrate UEs	444 (72,3)	215 (70,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	99 (16,1)	52 (17,1)
Fieber	83 (13,5)	43 (14,1)
Augenerkrankungen	14 (2,3)	11 (3,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (3,6)	11 (3,6)
Anämie	12 (2)	6 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	139 (22,6)	72 (23,7)
Diarrhö	29 (4,7)	12 (4,0)
Erbrechen	15 (2,4)	12 (4,0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	13 (2,1)	9 (3,0)
Obstipation	37 (6,0)	20 (6,6)
Zahnen	31 (5,1)	16 (5,3)
Erkrankungen des Immunsystems	15 (2,4)	8 (2,6)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (2,0)	3 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	93 (15,1)	45 (14,8)
Husten	16 (2,6)	6 (2)
Nasenverstopfung	41 (6,7)	13 (4,3)
Rhinorrhö	23 (3,8)	12 (4,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	133 (21,7)	51 (16,8)
Ausschlag	22 (3,6)	9 (3,0)
Dermatitis atopisch	14 (2,3)	7 (2,3)
Ekzem	14 (2,3)	11 (3,6)
Ekzem infantil	10 (1,6)	5 (1,6)
Kontaktdermatitis	11 (1,8)	1 (0,3)
Miliaria	18 (2,9)	11 (3,6)
Trockene Haut	14 (2,3)	4 (1,3)
Windeldermatitis	28 (4,6)	6 (2,0)
Herzkrankungen	10 (1,6)	11 (3,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	363 (59,1)	174 (57,2)
Akute Otitis media	16 (2,6)	14 (4,6)
Bronchiolitis	32 (5,2)	13 (4,3)
Bronchitis	25 (4,1)	11 (3,6)
COVID-19	11 (1,8)	3 (1,0)

Tabelle 16: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nirsevimab N = 614	Palivizumab N = 304
Gastroenteritis	25 (4,1)	16 (5,3)
Hand-Fuß-Mund-Krankheit	16 (2,6)	6 (2)
Infektion der oberen Atemwege	148 (24,1)	78 (25,7)
Infektion der unteren Atemwege	19 (3,1)	12 (4)
Konjunktivitis	25 (4,1)	10 (3,3)
Laryngitis	11 (1,8)	7 (2,3)
Nasopharyngitis	57 (9,3)	39 (12,8)
Ohreninfektion	13 (2,1)	8 (2,6)
Orale Candidose	10 (1,6)	6 (2)
Otitis media	20 (3,3)	8 (2,6)
Pharyngitis	23 (3,8)	9 (3,0)
Rhinitis	75 (12,2)	40 (13,2)
Virale Infektion der oberen Atemwege	35 (5,7)	15 (4,9)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	13 (2,1)	18 (5,9)
Psychiatrische Erkrankungen	13 (2,1)	4 (1,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (3,3)	8 (2,6)
Untersuchungen	34 (5,5)	14 (4,6)
SARS-CoV-2-Test negativ	19 (3,1)	10 (3,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	43 (7,0)	29 (9,5)
Impfkomplikation	25 (4,1)	19 (6,3)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 17: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nirsevimab N = 614	Palivizumab N = 304
MEDLEY		
Gesamtrate SUEs	80 (13,0)	38 (12,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	51 (8,3)	20 (6,6)
Bronchiolitis	12 (2,0)	4 (1,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 18: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nirsevimab N = 614	Palivizumab N = 304
MEDLEY		
Gesamtrate schwere UEs	50 (8,1)	25 (8,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (4,9)	13 (4,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 19: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Palivizumab

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Nirsevimab N = 614	Palivizumab N = 304
MEDLEY		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,2)	0 (0)
Ausschlag makulo-papulös	1 (0,2)	0 (0)
a. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang C Studien- und Patientencharakteristika der vom pU herangezogenen Studien D5290C00003 und HARMONIE (Fragestellung 2)

Tabelle 20: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Placebo bzw. keine Intervention (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
D5290C00003	RCT, doppelblind, parallel	gesunde Frühgeborene (GA 29 Schwangerschaftswochen + 0 Tage bis 34 Schwangerschaftswochen + 6 Tage) vor ihrer 1. RSV-Saison ^b , für die gemäß lokalen Leitlinien eine Prophylaxe mit Palivizumab nicht geeignet ist ^c	Nirsevimab (N = 969) Placebo (N = 484) davon vom pU zusätzlich herangezogene Teilpopulation ^d : Nirsevimab (n = 570) Placebo (n = 290)	Screening: bis zu 30 Tage Behandlung: Einzeldosis an Tag 1 Beobachtung: bis Tag 361	164 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Estland, Finnland, Frankreich, Italien, Kanada, Lettland, Litauen, Neuseeland, Polen, Schweden, Spanien, Südafrika, Tschechien, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich, USA 11/2016–12/2018	primär: RSV-bedingte LRTI sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs
HARMONIE	RCT, offen, parallel	gesunde Kinder im Alter von 0 bis 12 Monaten, mit einem GA \geq 29 Schwangerschaftswochen, vor ihrer 1. RSV-Saison, für die gemäß lokalen Leitlinien eine Prophylaxe mit Palivizumab nicht geeignet ist ^c	Nirsevimab (N = 4037) keine Intervention (N = 4021) davon vom pU eingeschlossene Teilpopulation ^e : Nirsevimab (n = 317) keine Intervention (n = 299)	Screening: k. A. Behandlung: Einzeldosis an Tag 1 Beobachtung: bis Tag 366 (Deutschland, Frankreich) bzw. Tag 731 (Vereinigtes Königreich)	235 Studienzentren in: Deutschland, Frankreich und Vereinigtes Königreich 08/2022–laufend Datenschnitt: 28.02.2023	primär: RSV-bedingte Hospitalisierung sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs

Tabelle 20: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Placebo bzw. keine Intervention (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. Sofern sie in einem europäischen Studienzentrum in die Studie eingeschlossen wurden, mussten die Kinder ab Protokollamendment 1 für die Europäische Union vom 15.05.2018 zum Zeitpunkt des Screenings ≤ 8 Monate alt sein.</p> <p>c. Für die Nutzenbewertung ist der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 02.11.2023 [1] zu berücksichtigen. Zur Definition der Kriterien siehe Kapitel I 2.</p> <p>d. gesunde Frühgeborene mit einem Körpergewicht < 5 kg zum Zeitpunkt der Randomisierung</p> <p>e. gesunde Kinder mit einem GA von 29 bis 35 Schwangerschaftswochen</p> <p>GA: Gestationsalter; k. A.: keine Angabe; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RSV: respiratorisches Synzytial-Virus; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 21: Charakterisierung der vom pU vorgelegten Teilpopulationen der Studien D5290C00003 und HARMONIE sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Placebo / keine Intervention (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	D5290C00003		HARMONIE	
	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Keine Intervention
	N ^a = 570	N ^a = 290	N ^b = 317	N ^b = 299
Alter bei Randomisierung [Monate], MW (SD)	1,8 (1,1)	1,8 (1,2)	3,9 (3,1)	3,7 (3,1)
Alterskategorie; n (%)				
≤ 3 Monate	489 (86)	246 (85)	183 (58)	169 (57)
> 3 bis ≤ 6 Monate	81 (14)	42 (14)	67 (21)	71 (24)
> 6 Monate	0 (0)	2 (< 1)	67 (21)	59 (20)
Geschlecht [w / m], %	48 / 52	48 / 52	50 / 50	43 / 57
Abstammung, n (%)				
weiß	395 (69)	206 (71)	k. A.	k. A.
schwarz / afroamerikanisch	120 (21)	40 (14)	k. A.	k. A.
sonstige	54 (9) ^c	44 (15) ^c	k. A.	k. A.
Region, n (%)				
Frankreich	k. A.	k. A.	95 (30)	83 (28)
Deutschland	0 (0)	0 (0)	60 (19)	62 (21)
Vereinigtes Königreich	k. A.	k. A.	162 (51)	154 (52)
weitere	k. A.	k. A.	0 (0)	0 (0)
Körpergewicht [kg] an Tag 1, MW (SD)	3,3 (1,0)	3,2 (0,9)	4,4 (2,3)	4,3 (2,4)
GA [Schwangerschaftswochen], MW (SD)	32,6 (1,5)	32,6 (1,5)	32,9 (1,7)	32,9 (1,6)
GA-Kategorie, n (%)				
≥ 29 bis < 32 Schwangerschaftswochen	219 (38)	115 (40)	95 (30) ^d	91 (30) ^d
≥ 32 Schwangerschaftswochen	351 (62)	175 (60)	222 (70) ^d	208 (70) ^d
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^e	k. A. ^e	k. A. ^f	k. A. ^f
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^g	k. A. ^g	k. A. ^h	k. A. ^h

Tabelle 21: Charakterisierung der vom pU vorgelegten Teilpopulationen der Studien D5290C00003 und HARMONIE sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Nirsevimab vs. Placebo / keine Intervention (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	D5290C00003		HARMONIE	
	Nirsevimab	Placebo	Nirsevimab	Keine Intervention
	N ^a = 570	N ^a = 290	N ^b = 317	N ^b = 299
a.	Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der vom pU eingeschlossenen Teilpopulation. Diese umfasst Kinder, die zum Zeitpunkt der Randomisierung < 5 Kilogramm wogen und daher zulassungskonform behandelt wurden.			
b.	Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der vom pU eingeschlossenen Teilpopulation. Diese umfasst gesunde Kinder mit einem GA von 29 bis 35 Schwangerschaftswochen			
c.	eigene Berechnung, umfasst die Kategorien asiatisch, indigen (Amerika / Alaska), indigen (Hawaii / Pazifische Inseln), andere, divers			
d.	Für die Studie HARMONIE sind in Modul 4 A des Dossiers die Kategorien „≥ 29 bis ≤ 32 Schwangerschaftswochen“ bzw. „< 32 Schwangerschaftswochen“ angegeben.			
e.	Zur Teilpopulation liegen keine Angaben vor. In der Gesamtpopulation haben jeweils 3 Patientinnen und Patienten (von 969 im Interventions- bzw. 484 im Kontrollarm) keine Injektion erhalten.			
f.	Zur Teilpopulation liegen keine Angaben vor. In der Gesamtpopulation haben im Interventionsarm 23 von 4037 Patientinnen und Patienten keine Injektion erhalten.			
g.	Zur Teilpopulation liegen keine Angaben vor. In der Gesamtpopulation haben im Interventionsarm 56 von 969 Patientinnen und Patienten und im Kontrollarm 30 von 484 Patientinnen und Patienten die Studie abgebrochen.			
h.	Zur Teilpopulation liegen keine Angaben vor. In der Gesamtpopulation haben jeweils 16 Patientinnen und Patienten (von 4037 im Interventions- bzw. 4021 im Kontrollarm) die Studie abgebrochen.			
GA: Gestationsalter; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung führt die Fachinformation von Beyfortus® auf. Dem Anhang IIb der Entscheidung der Europäischen Kommission ist zu entnehmen, dass sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung ergeben.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung stammen aus der Fachinformation von Beyfortus®.

Art der Anwendung

Beyfortus darf ausschließlich als intramuskuläre Injektion angewendet werden.

Es wird intramuskulär verabreicht, vorzugsweise in den anterolateralen Oberschenkel. Aufgrund des Risikos einer Ischiasnerv-Schädigung sollte nicht routinemäßig in den Gluteal-muskel injiziert werden.

Detaillierte Hinweise zur Anwendung sind der Fachinformation zu entnehmen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

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

Klinisch relevante Erkrankungen des Blutes

Wie alle intramuskulären Injektionen sollte Nirsevimab mit Vorsicht bei Säuglingen / Kleinkindern mit Thrombozytopenie oder anderen Gerinnungsstörungen angewendet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Impfstoffen

Da Nirsevimab ein monoklonaler Antikörper zur RSV-spezifischen passiven Immunisierung ist, ist nicht zu erwarten, dass es die aktive Immunantwort auf gleichzeitig angewendete Impfstoffe beeinflusst.

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von Impfstoffen vor. In klinischen Studien, in denen Nirsevimab zusammen mit üblichen Kinderimpfstoffen gegeben wurde, war das Sicherheits- und Reaktogenitätsprofil des gleichzeitig angewendeten Regimes mit dem der allein angewendeten Kinderimpfstoffe vergleichbar. Nirsevimab kann gleichzeitig mit Kinderimpfstoffen gegeben werden.

Nirsevimab sollte nicht mit einem anderen Impfstoff in der gleichen Spritze oder Durchstechflasche vermischt werden (siehe Abschnitt 6.2 der Fachinformation). Wenn Nirsevimab gleichzeitig mit anderen Impfstoffen zur Injektion angewendet werden soll, sollten diese mit getrennten Spritzen an unterschiedlichen Injektionsstellen injiziert werden.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Beyfortus darf für maximal 8 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Nach dieser Zeit muss die Spritze entsorgt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Nicht schütteln. Nicht direkter Hitze aussetzen.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für Hinweise zur Aufbewahrung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel soll von geschultem medizinischem Fachpersonal unter Anwendung aseptischer Techniken angewendet werden, um Sterilität zu gewährleisten.

Untersuchen Sie das Arzneimittel vor der Anwendung visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen. Das Arzneimittel ist eine klare bis opaleszente, farblose bis gelbe Lösung. Nicht injizieren, wenn die Flüssigkeit trübe oder verfärbt ist oder wenn sie große Partikel oder Fremdpartikel enthält.

Nicht anwenden, wenn die Fertigspritze heruntergefallen ist oder beschädigt wurde oder wenn das Sicherheitssiegel des Umkartons beschädigt ist.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.15
II 2.1 Behandlungsdauer	II.15
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile	II.20
II 3 Literatur.....	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.18

II **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQTiG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
SGB	Sozialgesetzbuch
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
ZE	Zusatzentgelt

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht laut Fachinformation aus Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege während ihrer 1. RSV-Saison [1].

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass die Intervention für bestimmte Kinder eine Sekundärprophylaxe darstellt:

- 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 oder
- Kinder mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern (z. B. relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung) oder
- Kinder mit Trisomie 21 oder
- Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+6 Tage]) geboren wurden.

Der G-BA gibt an, dass die Verwendung von Nirsevimab zur Prävention von Infektionen der unteren Atemwege bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten verursacht durch das RSV zu Beginn ihrer 1. RSV-Saison, bei denen es sich nicht um eine Sekundärprophylaxe handelt, derzeit nicht in den Geltungsbereich des § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V fällt.

Darüber hinaus weist der G-BA darauf hin, dass der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (Anlage IV der Arzneimittelrichtlinie – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 02.11.2023 [2] zu berücksichtigen ist. Diesem ist zusätzlich zu entnehmen, dass ausnahmsweise eine ärztliche Verordnung über die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise hinaus auch möglich ist, wenn im Einzelfall ein vergleichbares Risiko für einen schweren Infektionsverlauf besteht.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV,

- bei denen Palivizumab angezeigt ist (Fragestellung 1) und
- bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist (Fragestellung 2).

Zu Fragestellung 2 konkretisiert der G-BA, dass derzeit nur Patientinnen und Patienten mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonale Dysplasie, ohne hämodynamisch relevante Herzfehler, die nicht als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+6 Tage]) geboren wurden) von dieser Patientengruppe umfasst sind.

Der pU charakterisiert die Zielpopulation als Kinder mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf für eine RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege während ihrer 1. RSV-Saison, bei denen eine Sekundärprophylaxe angezeigt ist. Abweichend von den Angaben des G-BA sieht der pU neben Kindern mit Trisomie 21 weitere Risikogruppen wie Kinder mit Immunschwäche, neuromuskulärer Erkrankung oder schwerer chronischer Lungenerkrankung von der Fragestellung 2 umfasst. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA durchgeführt.

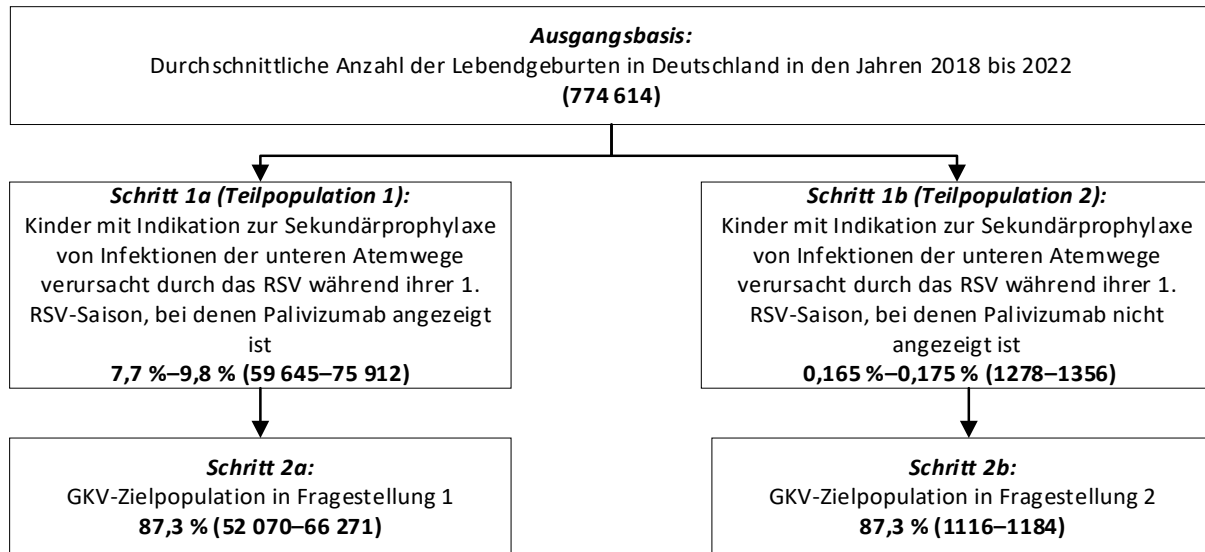
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an prophylaktischen Maßnahmen gegen RSV-bedingte Erkrankungen der unteren Atemwege. Dieser Bedarf bestehe insbesondere bei Kindern, für die es trotz vorhandener Risikofaktoren wie einer Immunschwäche oder einer neuromuskulären Grunderkrankung keine zugelassenen Möglichkeiten zur Prophylaxe gibt. Zudem sei mit Palivizumab, der bislang einzig verfügbaren Alternative als RSV-Prophylaxe eine hohe Anzahl benötigter Injektionen verbunden, sodass der therapeutische Bedarf auch in der Verminderung der für die Prophylaxe benötigten Injektionen liege.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern; Abweichungen der absoluten Zahlen sind rundungsbedingt

RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgangsbasis: Durchschnittliche Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland in den Jahren 2018 bis 2022

Da Nirsevimab nur bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison zugelassen ist [1], schlussfolgert der pU, dass nur Kinder unter 1 Jahr für eine Behandlung in Frage kommen. Als Ausgangsbasis wählt er deshalb die durchschnittliche Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland und stützt sich bei seiner Berechnung auf die Angaben des Statistischen Bundesamtes der Jahre 2018 bis 2022 (Stand 03.07.2023) [3]. Als Ergebnis gibt er einen Mittelwert von jährlich 774 614 Lebendgeborenen in Deutschland an.

Schritt 1: Aufteilung in Teilpopulationen

Schritt 1a: Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer 1. RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist (Teilpopulation 1)

Zur Ermittlung der Anzahl der Kinder in der für Fragestellung 1 relevanten Population berücksichtigt der pU einerseits Daten zum Anteil Frühgeborener an den Lebendgeburten und andererseits Daten zum Anteil von Kindern, die im 1. Lebensjahr Palivizumab erhalten haben. Für die Ermittlung zieht der pU 3 Quellen [4-6] heran und ermittelt daraus eine Spanne in Höhe von 7,7 % bis 9,8 %. Für die untere Grenze setzt der pU basierend auf der Bundesauswertung Geburtshilfe des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTiG) einen Anteilswert in Höhe von 7,7 % an. Für die obere Grenze summiert er die

Anteilswerte aus dem Perinatalen Gesundheitsbericht für Europa (8,5 %) und einer Routinedatenanalyse des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) (1,3 %).

Der Bundesauswertung Geburtshilfe des IQTiG (Stand: 10.08.2021), welche auf Daten von 630 Krankenhäusern in Deutschland im Jahr 2020 beruht, lässt sich ein Anteilswert für Frühgeburten (< 37 Schwangerschaftswochen) in Höhe von 7,7 % bezogen auf alle lebendgeborenen Kinder (n = 756 829) entnehmen [6].

Im Perinatalen Gesundheitsbericht für Europa („European Perinatal Health Report“) [5], ebenfalls basierend auf Daten des IQTiG, ist für Deutschland ein Anteil der Frühgeburten mit einem Gestationsalter von 22 bis 36 Wochen für das Jahr 2015 in Höhe von 8,5 % (bezogen auf n = 725 937 Lebendgeborene mit Gestationsalter ab 22 Wochen) angegeben.

Darüber hinaus zieht der pU eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des WIG2 heran [4]. Die Datenbank umfasst laut pU anonymisierte Abrechnungsdaten von ca. 4 Millionen gesetzlich Versicherten, welche gemäß seinen Angaben bezüglich Alter, Geschlecht und Morbidität repräsentativ für die deutsche GKV-Population sind.

Aus dieser Datenbank wurde eine Stichprobe von gesetzlich Versicherten (n = 144 543) in ihrem 1. Lebensjahr gezogen, die zwischen 2015 und 2019 geboren wurden und für die Nachuntersuchungsdaten von mindestens 1 Jahr vorlagen.

Im ambulanten Bereich wurden Versicherte identifiziert, wenn für sie eine Verordnung mit Palivizumab, gekennzeichnet über die Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Codes¹ J06BB16 oder J06BD01, vorlag. Dabei zählte jedes eingelöste Rezept als 1 Verordnung.

Zur Identifikation von Versicherten, welche eine Behandlung mit Palivizumab während eines stationären Aufenthaltes erhalten haben, wurde der Operationen-und-Prozeduren-schlüssel(OPS)-Code 6-004.- („Applikation von Medikamenten“) in Verbindung mit dem Zusatzentgelt (ZE98.- „Gabe von Palivizumab, parenteral“) verwendet.

Anhand dieser Kriterien wurden 1,3 % (n = 1947) aller Versicherten der Stichprobe identifiziert, denen mindestens 1-mal Palivizumab verabreicht wurde.

Eine RSV-Prophylaxe mit Palivizumab bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 29 und 35 Wochen und ohne weitere Risikofaktoren im Alter von ≤ 6 Monaten zum Beginn der RSV-Saison ist seit der im Jahr 2023 aktualisierten Version der S2k-Leitlinie zur Prophylaxe

¹Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage dienten die Versionen des Jahres 2019 [7] sowie 2020 [8].

von schweren Erkrankungen durch RSV bei Risikokindern empfohlen [9]. Im gleichen Jahr änderte sich auch der Therapiehinweis des G-BA dahin gehend, dass der Einsatz von gegen das F-Protein des RSV gerichteten Antikörpern unter wirtschaftlichen Aspekten bei diesen Kindern vertretbar erscheint [2]. Der pU geht daher aufgrund der den Routinedaten zugrunde liegenden Datenjahre davon aus (2015 bis 2019), dass durch den Anteil von 1,3 % Kinder mit einem Gestationsalter zwischen 29 und 35 Wochen und ohne weitere Risikofaktoren nicht berücksichtigt werden. Der Anteil umfasse demnach mutmaßlich überwiegend Kinder mit einem Gestationsalter < 29 Wochen, mit einer bronchopulmonalen Dysplasie oder mit einem angeborenen Herzfehler.

Vor diesem Hintergrund addiert er den Anteil von 1,3 % aus den Routinedaten mit dem Anteil der Frühgeburten mit einem Gestationsalter von 22 bis 36 Wochen aus dem Perinatalen Gesundheitsbericht für Europa (8,5 %) [5] zur Ermittlung einer Obergrenze.

Die Spanne von 7,7 % bis 9,8 % überträgt der pU auf das Ergebnis aus dem vorherigen Schritt und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 59 645 bis 75 912 Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer 1. RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist.

Schritt 1b: Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer 1. RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist (Teilpopulation 2)

Der pU veranschlagt für den Anteil der Kinder, für die Palivizumab nicht angezeigt ist, eine Anteilsspanne von 0,165 % bis 0,175 %. Dabei operationalisiert er diese Gruppe als Kinder mit Trisomie 21, einer Immunschwäche, einer neuromuskulären Erkrankung oder einer schweren Lungenerkrankung wie einer zystischen Fibrose. Zur Bestimmung des Anteils der einzelnen Gruppen zieht der pU 5 Quellen heran und addiert die darin jeweiligen angegebenen Werte.

Für den Anteil der Kinder mit Trisomie 21 zieht er die Studie von de Graaf et al. [10] heran, welche für den Zeitraum der Jahre 2011 bis 2015 einen Anteil von 12 Fällen pro 10 000 Lebendgeburten in Deutschland angibt. Folglich setzt der pU einen Anteilswert von 0,12 % für Kinder mit Trisomie 21 an.

In einem Bericht des Informationsportals „kinderblutkrankheiten.de“ von Wahn et al. aus dem Jahr 2017 [11] zu angeborenen, primären Immundefekten wird eine Prävalenz der primären Immundefekte von 1 Fall pro 10 000 Gesunde angegeben. Demnach setzt der pU einen Anteilswert von 0,01 % für Kinder mit Immunschwäche an.

Zur Berechnung des Anteilswerts der Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen zieht der pU einen Buchbeitrag zu neuromuskulären Erkrankungen von Kaindl et al. aus dem Jahr 2019 [12] sowie Angaben einer Website zu angeborenen muskulären Dystrophien der Universität Leiden

(Stand: 01.02.2004) [13] heran und addiert die darin angegebenen Inzidenzen für spinale und angeborene Muskelatrophien (1 Fall pro 10 000 Lebendgeburten bzw. 0,47 Fälle pro 10 000 Personen [eigene Berechnung]). Als Ergebnis gibt er einen Anteilswert von 0,015 % für Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen an.

Für Kinder mit Lungenerkrankungen greift der pU exemplarisch die Erkrankung zystische Fibrose heraus und veranschlagt für die Inzidenz basierend auf der Publikation von Naehrig et al. aus dem Jahr 2017 eine Spanne von 0,02 % bis 0,03 % für Neugeborene in Deutschland [14].

Durch Übertragung der Anteilsspanne von 0,165 % bis 0,175 % auf die Ausgangsbasis ergibt sich eine Anzahl von 1278 bis 1356 Kindern mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer 1. RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist.

Schritte 2a und 2b: Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation je Fragestellung

Unter der Annahme eines GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,3 % [15,16] ermittelt der pU für die GKV-Zielpopulation der Fragestellung 1 eine Anzahl von 52 070 bis 66 271 Kindern während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist. Für Fragestellung 2 ermittelt er für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 1116 bis 1184 Kindern während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Insgesamt ist die vom pU angegebene Untergrenze der Population von Fragestellung 1 als unsicher und die entsprechende Obergrenze als überschätzt einzustufen. Ebenso ist bei der Spanne der Population von Fragestellung 2 von einer Überschätzung auszugehen. Im Folgenden wird auf die maßgeblichen Punkte eingegangen.

Zu Schritt 1a: Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer 1. RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist (Teilpopulation 1)

Der Anteilswert der Bundesauswertung Geburtshilfe des IQTiG (Untergrenze) bezieht sich auf Frühgeburten mit < 37 Schwangerschaftswochen. Jedoch sind gemäß den Hinweisen des G-BA nur Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 (+6 Tage) von der Zielpopulation umfasst, sodass Frühgeborene bis zur vollendeten 37. Schwangerschaftswoche nicht zu berücksichtigen gewesen wären. Wie der pU auch selbst ausführt, ist demnach davon auszugehen, dass zu viele Fälle erfasst wurden. Dies trifft auch auf den aus dem

Perinatalen Gesundheitsbericht für Europa entnommenen Anteilswert der Obergrenze von 8,5 % zu [5].

Zudem findet in der Berechnung des pU keine Berücksichtigung, dass für Frühgeborene eine Sekundärprophylaxe infrage kommt, wenn sie zu Beginn der RSV-Saison ein Alter ≤ 6 Monate aufweisen. Dies führt, wie der pU im Dossier selbst ausführt, zu einer potenziellen Überschätzung. Deren Ausmaß lässt sich jedoch nicht beziffern, weil der Beginn der RSV-Saison von Jahr zu Jahr variiert [9] und somit unklar bleibt, welche Geburtsmonate bei der Berechnung der Frühgeborenen nicht einzubeziehen sind, worauf der pU auch selbst hinweist.

In dem vom pU ermittelten Anteilswert der Untergrenze werden ausschließlich Frühgeborene berücksichtigt. Da jedoch auch für Kinder mit weiteren Risikofaktoren (siehe Abschnitt II 1.1) eine Indikation zur Sekundärprophylaxe besteht, ist trotz der zuvor beschriebenen überschätzenden Aspekte bei der Untergrenze insgesamt von Unsicherheit auszugehen.

Des Weiteren könnten im Rahmen der Obergrenze aufgrund der Vorgehensweise des pU Kinder doppelt erfasst worden sein. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass der pU für die Obergrenze einerseits einen Anteil der Frühgeborenen (Gestationsalter 22 bis 36 Wochen) und andererseits einen Anteil der Kinder mit Erhalt von Palivizumab herangezogen und miteinander addiert hat. Jedoch könnten auch Frühgeborene bis 28 (+6 Tage) Schwangerschaftswochen auf Basis des früheren Therapiehinweises aus dem Jahr 2008 [17] Palivizumab erhalten haben, sodass von einer Mehrfacherfassung Frühgeborener mit diesem Gestationsalter auszugehen ist. Zu der potenziellen Überschätzung trägt außerdem bei, dass gemäß dem früheren Therapiehinweis [17] auch Frühgeborene bis 35 (+6 Tage) Schwangerschaftswochen nach individueller Abwägung weiterer Risikofaktoren auch schon Palivizumab erhalten haben könnten.

Zu Schritt 1b: Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer 1. RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist (Teilpopulation 2)

Ausgehend von der Konkretisierung des G-BA, dass ausschließlich Kinder mit Trisomie 21 (ohne bronchopulmonale Dysplasie, ohne hämodynamisch relevante Herzfehler, die nicht als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+6 Tage]) geboren wurden) von der Population der Fragestellung 2 umfasst sind, stellt die Angabe des pU zur Anzahl der Kinder eine Überschätzung dar. Dies ist darauf zurückzuführen, dass er im Unterschied zur beschriebenen Konkretisierung des G-BA in seiner Schätzung Kinder mit einer Immunschwäche, neuromuskulären Erkrankungen und mit zystischer Fibrose (exemplarisch für schwere Lungenerkrankungen) hinzuaddiert. Darüber hinaus bleibt unklar, wie hoch der Anteil der Kinder mit Trisomie 21 und weiteren Risikofaktoren (siehe Abschnitt II 1.1) ist, der somit der Population von Fragestellung 1 zuzuordnen wäre.

Abgesehen davon ergeben sich methodische Unsicherheiten durch die vom pU herangezogenen Publikationen. Es lässt sich z. B. nicht nachvollziehen, ob der angesetzte Anteilswert für Immundefekte (1 pro 10 000 Gesunde [11]) auf die Anzahl der Lebendgeburten eines Jahres übertragbar ist.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Laut pU sind in den nächsten Jahren keine Einflüsse absehbar, die Auswirkungen auf die Anzahl an Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion hätten. Ebenso erwartet er keine Änderung der Geburtenrate. Zwar habe die Anzahl der Lebendgeburten in den letzten 5 Jahren geschwankt [3]. Eine eindeutige Tendenz sei aber nicht erkennbar.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Nirsevimab	Kinder während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^b von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist ^c (Fragestellung 1)	52 070–66 271	Insgesamt ist die vom pU angegebene Untergrenze der Population von Fragestellung 1 als unsicher und die entsprechende Obergrenze als überschätzt einzustufen. Ebenso ist bei der Spanne der Population von Fragestellung 2 von einer Überschätzung auszugehen.
	Kinder während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^b von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist ^c (Fragestellung 2)	1116–1184	

a. Angaben des pU

b. Für bestimmte Kinder stellt die Intervention eine Sekundärprophylaxe dar:

- 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 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

c. Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 02.11.2023 [2] 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 Herzfehler, die nicht als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+6 Tage]) geboren wurden) von dieser Patientengruppe umfasst sind.

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Kinder während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist (Fragestellung 1):
 - Palivizumab
- Kinder während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist (Fragestellung 2):
 - beobachtendes Abwarten.

Der pU gibt an, dass die Kosten für beobachtendes Abwarten patientenindividuell unterschiedlich sind. Er zeigt mögliche im Zusammenhang mit einer RSV-Infektion entstehende Kosten beispielhaft für eine ambulante Behandlung, für die Inanspruchnahme eines Rettungsdienstes und für eine stationäre Behandlung auf. Bei beobachtendem Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Nirsevimab und Palivizumab entsprechen den Fachinformationen [1,18]. Demnach wird Nirsevimab als Einmalgabe verabreicht [1]. Bei Palivizumab setzt der pU einen Behandlungsmodus von 1-mal pro Monat über einen Zeitraum von 5 Monaten an, da gemäß der Fachinformation [18] die meiste Erfahrung mit Palivizumab, einschließlich der klinischen Phase-III-Zulassungsstudie, mit 5 Injektionen während 1 Saison gesammelt wurde. Die vom pU angesetzte Behandlungsdauer für Palivizumab kann auch der aktuellen S2k-Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch RSV bei Risikokindern [9] als Empfehlung bzw. als Angabe zur Dauer 1 RSV-Saison im Normalfall entnommen werden und ist nachvollziehbar.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nirsevimab und Palivizumab entsprechen den Fachinformationen [1,18]. Der Verbrauch von Nirsevimab und Palivizumab richtet sich nach dem Körpergewicht.

Für Nirsevimab sieht die Fachinformation [1] bei einem Körpergewicht von < 5 kg eine Einmaldosis von 50 mg vor, bei einem Körpergewicht von ≥ 5 kg eine Einmaldosis von 100 mg. Der pU berechnet die Spanne der Jahrestherapiekosten daher mit einem Verbrauch von 50 mg bis 100 mg als Einmaldosis. Dies ist plausibel.

Für Palivizumab beträgt die empfohlene Dosierung laut Fachinformation 15 mg/kg Körpergewicht 1-mal pro Monat [18]. Der pU gibt eine Spanne ausgehend von jeweils 5 Gaben für die Unter- und Obergrenze an. Das Vorgehen des pU zur Ermittlung des Verbrauchs bei Palivizumab wird im Folgenden für die Untergrenze und Obergrenze getrennt beschrieben.

Als Untergrenze setzt der pU die ersten 2 Gaben zu je 50 mg Injektionslösung in je 1 Durchstechflasche an und die 3. bis 5. Gabe jeweils zu 100 mg Injektionslösung in je 1 Durchstechflasche (Gesamtverbrauch 400 mg). Der pU stützt sich auf die aktuelle S2k-Leitlinie, der zufolge Frühgeborene und andere stationär behandelte Risikopatientinnen und -patienten, die während der RSV-Saison geboren werden, die 1. Dosis der Prophylaxe möglichst vor der Entlassung aus der Klinik erhalten sollen [9]. Zur Berechnung des Verbrauchs der 1. Gabe verwendet er daher ein Körpergewicht von 1,8 kg, das einem aus dem Krankenhaus entlassen Frühgeborenen in den meisten europäischen Ländern entspricht [19]. Das vom pU angesetzte Minimalgewicht für die 1. Gabe (1,8 kg) entspricht laut pU den Angaben für ein Geburtsgewicht nach 32 vollendeten Schwangerschaftswochen im 50. Perzentil gemäß der Publikation von Voigt et al. [20]. Zur Berechnung der 2. und 3. Gabe verwendet er den Mittelwert der bis zur 43. vollendeten Schwangerschaftswoche berichteten geschlechtsspezifischen Geburtsgewichte von Kindern im 50. Perzentil der Jahre 2007 bis 2011 nach einer deutschen Perinatalerhebung von Voigt et al. [20]. Ausgehend von einer monatlichen Gabe von Palivizumab gemäß der Fachinformation [18] rechnet der pU mit einem Abstand von 4,3 Wochen ($= [365 \div 12] \div 7$) zwischen den einzelnen Gaben. Demnach erfolgt die 2. Gabe (ausgehend von den 32 vollendeten Schwangerschaftswochen der 1. Gabe) nach 36,3 Wochen, die 3. Gabe nach 40,6 Wochen, die 4. Gabe nach 44,9 Wochen und die 5. Gabe nach 49,2 Wochen. Die 4. und 5. Gabe erfolgen laut pU auf Basis von einem mittleren Körpergewicht von 4,35 kg bzw. 5,22 kg, abgeleitet aus den in dem Referenzband „Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS-Studie)“ angegebenen geschlechtsspezifischen 50. Perzentilen auf 2 Nachkommastellen gerundet für Kinder in einem postnatalen Alter von 1,0 bzw. 2,0 Monaten [21]. Die vom pU veranschlagte Untergrenze des Verbrauchs der Kostenberechnung entspricht auch der Untergrenze im Rahmen der Kostenberechnung des Therapiehinweises von gegen das F-Protein des RSV gerichteten Antikörpern [2].

Grundsätzlich ist zu beachten, dass die Gewichtsentwicklung von Frühgeborenen individuell verläuft und demnach auch andere Gesamtverbräuche von Palivizumab in der Untergrenze nicht auszuschließen sind.

Als Obergrenze für Palivizumab setzt der pU 5 Gaben zu je insgesamt 150 mg Injektionslösung d. h. jeweils 1 Durchstechflasche à 100 mg plus 1 Durchstechflasche à 50 mg Injektionslösung an (Gesamtverbrauch 750 mg). Die Obergrenze des Verbrauchs richtet sich laut pU nach dem Körpergewicht eines reifgeborenen Kindes, das bei der 1. Gabe 8 Monate (8,44 kg durchschnittliches Körpergewicht) und bei der letzten Gabe von Palivizumab maximal 12 Monate alt (9,69 kg durchschnittliches Körpergewicht) ist. Als Quelle zur Berechnung des Körpergewichts je Gabe verwendet er das mittlere Körpergewicht der in der KiGGS-Studie angegebenen geschlechtsspezifischen 50. Perzentile auf zwei Nachkommastellen gerundet [21]. Das Vorgehen des pU ist unter der Annahme nachvollziehbar, dass ein Kind, das die Prophylaxe erhält, zum Beginn der 1. RSV-Saison 8 Monate alt ist. Der pU geht rechnerisch von der durchschnittlichen Gewichtsentwicklung eines solchen Kindes über 5 Monate (Dauer der Gabe von Palivizumab) aus. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass der Beginn und das Ende einer RSV-Saison von Jahr zu Jahr variieren kann [9] und demnach auch andere Körpergewichte der Kinder nicht auszuschließen sind.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nirsevimab und Palivizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen von Nirsevimab und Palivizumab [1,18] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Nirsevimab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 1273,91 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Der pU ermittelt für Palivizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 5560,14 bis 10 566,55 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Unter den vom pU getroffenen Annahmen zur Anzahl der Injektionen und zur Gewichtsentwicklung der Kinder (vergleiche Abschnitte II 2.1 und II 2.2) sind die Jahrestherapiekosten für Palivizumab plausibel.

Für beobachtendes Abwarten gibt der pU korrekt an, dass die Kosten nicht bezifferbar sind.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
zu bewertende Therapie						
Nirsevimab	Kinder während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^b von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV ^c	1273,91	0	0	1273,91	Die Jahrestherapiekosten von Nirsevimab sind plausibel.
zweckmäßige Vergleichstherapie						
Palivizumab	Kinder während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^b von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab angezeigt ist ^c (Fragestellung 1)	5560,14– 10 566,55	0	0	5560,14– 10 566,55	Unter den vom pU getroffenen Annahmen sind die Jahrestherapiekosten für Palivizumab plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
beobachtendes Abwarten	Kinder während ihrer 1. RSV-Saison mit Indikation zur Sekundärprophylaxe ^b von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist ^c (Fragestellung 2)	patientenindividuell				Die Kosten sind nicht bezifferbar.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Für bestimmte Kinder stellt die Intervention eine Sekundärprophylaxe dar:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ 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 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 <p>c. Der Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V) vom 02.11.2023 [2] 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 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; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass zum aktuellen Zeitpunkt keine Quantifizierung hinsichtlich der zu erwartenden Versorgungsanteile möglich ist.

Der pU nennt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation [1].

Er geht davon aus, dass Nirsevimab in der Regel in der ambulanten Versorgung gegeben wird. Für Kinder, die zum Zeitpunkt der RSV-Prophylaxe hospitalisiert sind, geht der pU davon aus, dass diese, entweder kurz vor der Entlassung, wie bei der Prophylaxe mit Palivizumab [9], oder auch bis zu 3 Tage nach Entlassung aus dem Krankenhaus in der ambulanten Versorgung Nirsevimab erhalten können. Somit geht er von einem vernachlässigbaren Anteil der stationären Versorgung aus.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Sanofi. Beyfortus 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Beyfortus 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2023 [Zugriff: 08.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV (Therapiehinweise) – Palivizumab [online]. 2023 [Zugriff: 18.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6264/2023-11-02_AM-RL-IV_TH-Palivizumab.pdf.
3. Statistisches Bundesamt. Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr [online]. 2023 [Zugriff: 12.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>.
4. Wick M, Kliemt R, Poshtiban A et al. Respiratory Syncytial Virus Immunization Patterns in Germany, 2015-2020 [unveröffentlicht].
5. Euro-Peristat Project. European Perinatal Health Report; Core Indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015 [online]. 2018 [Zugriff: 28.02.2023]. URL: https://www.europeristat.com/images/EPHR2015_web_hyperlinked_Euro-Peristat.pdf.
6. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020; Geburtshilfe; Qualitätsindikatoren und Kennzahlen [online]. 2021 [Zugriff: 21.01.2022]. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2020/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2020_BUAW_V01_2021-08-10.pdf.
7. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben [online]. 2019 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publicationen/Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/atc_gkv-ai_2019.zip.
8. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben [online]. 2020 [Zugriff: 11.04.2024]. URL: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publicationen/Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/ATC_2020/wido_atc_gkv-ai_2020.pdf.

9. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. S2k-Leitlinie "Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern" Aktualisierung 2023 / Version 5.0 [online]. 2023 [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.
10. De Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. Eur J Hum Genet 2021; 29(3): 402-410. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00748-y>.
11. Wahn V, Dobke J, Niehues T. Angeborene, primäre Immundefekte (PID) [online]. 2017 [Zugriff: 01.12.2023]. URL: <https://www.kinderblutkrankheiten.de/content/e97222/e167728/e196975/e197441/Angeborene-Immundefekte.pdf>.
12. Kaindl AM, Schara U, Schülke-Gerstenfeld M. Neuromuskuläre Erkrankungen. In: Pädiatrie. 2019. S. 221-235.
13. Leiden Muscular Dystrophy pages. Congenital Muscular Dystrophies (CMD) [online]. 2004 [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://www.dmd.nl/CMD.html>.
14. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. Dtsch Arztebl Int 2017; 114(33-34): 564-574. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0564>.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 28.06.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.
16. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht [online]. 2023 [Zugriff: 28.06.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/eckzahlen-krankenhaeuser.html>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Palivizumab [online]. 2008 [Zugriff: 27.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-694/2008-06-19-AMR4-Palivizumab_BAnz.pdf.
18. AstraZeneca. Synagis 50 mg/0,5 ml Injektionslösung, Synagis 100 mg/1 ml Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 08.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
19. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42(5): 596-603. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000221915.73264.c7>.

20. Voigt M, Rochow N, Schneider KT et al. Neue Perzentilwerte für die Körpermaße neugeborener Einlinge: Ergebnisse der deutschen Perinatalerhebung der Jahre 2007-2011 unter Beteiligung aller 16 Bundesländer. Z Geburtshilfe Neonatol 2014; 218(5): 210-217. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385857>.

21. Robert Koch-Institut. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [online]. 2013 [Zugriff: 12.07.2023]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf? blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?blob=publicationFile).