

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nirsevimab (Beyfortus[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.08.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Zur besseren Lesbarkeit wird in dem vorliegenden Dossier auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab für die Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CHD	Angeborener Herzfehler
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
LRTI	Infektion der unteren Atemwege
NOCD	Neuaufretende, chronische Erkrankung
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risk Difference
RR	Risk Ratio
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Lützowstraße 107 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi Winthrop Industrie
Anschrift:	82 avenue Raspail 94250 Gentilly Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nirsevimab
Handelsname:	Beyfortus®
ATC-Code:	J06BD08
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45391
Pharmazentralnummer (PZN)	18425763 18425786
ICD-10-GM-Code	J12.1, J20.5, J21.0, B97.4
Alpha-ID	I5031, I130678, I5066, I5070, I97706

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<i>„Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind“</i>	01.08.2024	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<i>„Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison“</i>	31.10.2022
RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	<u>Population 1B</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	Palivizumab
	<u>Population 2B</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Beobachtendes Abwarten
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Nirsevimab ist sowohl zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison“ als auch zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind“ zugelassen. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Anwendung von Nirsevimab im Rahmen der zweiten RSV-Saison des Kindes. Der Zusatznutzen von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nirsevimab im Rahmen der ersten RSV-Saison wurde in einem separaten Dossier (Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1044) dargestellt.

Als Antikörper neutralisiert Nirsevimab das Atemwegspathogen RSV. Somit wird durch Nirsevimab eine passive Immunisierung zum Schutz vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion erreicht; es handelt sich dementsprechend nicht um einen Impfstoff. Eine Erstattungsfähigkeit ist nach § 23 Sozialgesetzbuch (SGB) V nur im Kontext einer notwendigen medizinischen Vorsorgeleistung gegeben, die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) unter dem Begriff „Sekundärprophylaxe“ subsummiert wird. Entsprechend unterliegen nur Kinder mit einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion und somit mit Indikation einer Sekundärprophylaxe der Fragestellung des vorliegenden Dossiers.

In Übereinstimmung mit der Festlegung des G-BA wird das Anwendungsgebiet im vorliegenden Dossier unterteilt und die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zugrunde gelegt:

Population 1B: Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist:

- Palivizumab

Population 2B: Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist:

- Beobachtendes Abwarten

In seiner Sitzung am 12.12.2023 unterzog der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA der zVT einer erneuten Prüfung und informierte Sanofi am 14.12.2023 über das Ergebnis. Demnach ist der Therapiehinweis zu Palivizumab vom 02.11.2023 für die Festlegung der Kinder mit einer Indikation zur Sekundärprophylaxe und der Zuordnung in Population 1B und Population 2B zu berücksichtigen. Der G-BA sieht eine Indikation für eine Sekundärprophylaxe ausschließlich bei Kindern mit einem der folgenden Risikofaktoren: bronchopulmonale Dysplasie (BPD), hämodynamisch relevanter angeborener Herzfehler (Congenital Heart Defect, CHD), Trisomie 21 oder Frühgeburtlichkeit (Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche geboren wurden). Laut G-BA sind Kinder mit Trisomie 21 nicht für Palivizumab geeignet und daher der Population 2B zuzuordnen.

Sanofi möchte dabei auf folgenden Sachverhalt hinweisen: Der im Informationsschreiben des G-BA referenzierte Therapiehinweis wurde im Jahr 2023 angepasst, wobei die neue Evidenz zu Nirsevimab berücksichtigt wurde. Schlussendlich spricht der Therapiehinweis nun vergleichbare Empfehlungen für die wirtschaftliche Anwendung der beiden Antikörper

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nirsevimab und Palivizumab zur RSV-Prophylaxe aus. Die Charakterisierung der Population 1B und der Population 2B in Modul 3B orientiert sich entsprechend an diesen Empfehlungen des 2024 in Kraft getretenen Therapiehinweises, da die Größe der Populationen gemäß der heutigen bzw. zukünftigen Versorgungsrealität hergeleitet werden soll. Es ist jedoch anzumerken, dass seitens des G-BA nicht alle Risikofaktoren, die eine Indikation für eine Sekundärprophylaxe darstellen, berücksichtigt werden.

Während der G-BA in seinem Informationsschreiben lediglich Kinder mit einer Trisomie 21 in der Population 2B sieht und sich dabei auf den 2023 angepassten Therapiehinweis beruft, heißt es in den Tragenden Gründen des Therapiehinweises: „Eine ärztliche Verordnung von RSV-Antikörpern ist für Kinder mit schwerer Immunsuppression (z. B. Stammzell- oder Organtransplantation oder Chemotherapie), mit angeborenen Immundefekten (z. B. schwerer kombinierter Immundefekt), Kindern mit syndromalen Grunderkrankungen mit erhöhter Infektanfälligkeit, neuromuskulären Erkrankungen mit Beeinträchtigung des Abhustens oder eingeschränkter Lungenfunktion über die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise hinaus ausnahmsweise mit Begründung in der Patientenakte möglich, wenn im Einzelfall ein vergleichbares Risiko für einen schweren Infektionsverlauf besteht“. Warum der G-BA nicht auf diese Patientengruppen eingeht, geht aus dem Informationsschreiben nicht hervor. Da wie in Modul 3B aufgeführt, zahlreiche weitere Grunderkrankungen das Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion erhöhen und das Risiko mit den berücksichtigten Risikofaktoren vergleichbar ist, dürfen weitere Grunderkrankungen wie Immunschwäche oder neuromuskuläre Grunderkrankungen nicht pauschal von der Nutzenbewertung ausgeschlossen werden. Die Tragenden Gründe zum Therapiehinweis sehen eine Indikation für eine Sekundärprophylaxe auch bei weiteren Grunderkrankungen, sodass die Risikofaktoren Immunschwäche, neuromuskuläre Grunderkrankungen und schwere chronische Lungenerkrankungen im vorliegenden Dossier berücksichtigt werden. Kinder mit diesen Risikofaktoren sind aufgrund der Zulassung von Palivizumab ebenfalls der Population 2B zuzuordnen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Beim RSV handelt es sich um das bedeutendste Atemwegspathogen bei Kindern: Nahezu jedes Kind infiziert sich in seinen ersten zwei Lebensjahren mit dem RSV. Das RSV kann zu einer schweren und potenziell lebensgefährlichen Infektion der unteren Atemwege (Lower Respiratory Tract Infection, LRTI) führen. Zur RSV-bedingten LRTI, an der bis zu 20 % der erstmals mit dem RSV infizierten Kinder erkranken, gehören Bronchiolitis, Pneumonie, Tracheobronchitis und ein keuchhustenähnliches Krankheitsbild.

Bestimmte Kinder haben ein erhöhtes Risiko an einer RSV-bedingten LRTI zu erkranken und sind daher besonders vulnerabel. Zu dieser Gruppe mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion auch im Rahmen der zweiten RSV-Saison gehören z. B. Kinder mit einer BPD, einem hämodynamisch relevanten CHD, Trisomie 21 oder einer Immunschwäche. Daraus ergibt sich folgende übergeordnete Fragestellung dieses Dossiers:

Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison gegenüber der derzeitigen Behandlungssituation?

In der derzeitigen Behandlungssituation ist für Kinder bisher nur Palivizumab zur RSV-Prophylaxe zugelassen. Allerdings kommt die Prophylaxe mit Palivizumab nicht für alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion infrage. Lediglich für Kinder mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD besteht die Möglichkeit einer RSV-Prophylaxe mit dem Antikörper Palivizumab, der während der RSV-Saison monatlich verabreicht werden muss. Für alle Kinder ohne BPD oder CHD stellt Nirsevimab trotz anhaltend erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen der zweiten RSV-Saison die einzige Möglichkeit zur Prophylaxe dar, da Palivizumab bei diesen Kindern nicht zugelassen ist.

Daraus ergeben sich zwei Fragestellungen mit unterschiedlichen zVT abhängig von der Eignung für eine Prophylaxe mit Palivizumab:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fragestellung 1B: Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison, für die eine Prophylaxe mit Palivizumab die geeignete zVT darstellt?

Fragestellung 2B: Was ist der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison, für die beobachtendes Abwarten die geeignete zVT darstellt?

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der Studie MEDLEY für Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab anhand von patientenrelevanten Endpunkten untersucht. Die untersuchten Endpunkte lassen sich den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität als Teil der Sicherheit erhoben wurde. Kinder mit einer BPD oder einem CHD wurden in der Studie MEDLEY über zwei RSV-Saisons betrachtet. Dabei wurden die in der ersten RSV-Saison mit Palivizumab behandelten Kinder des Kontrollarms zu Beginn der zweiten RSV-Saison 1:1 auf Nirsevimab bzw. Palivizumab rerandomisiert, während alle in der ersten RSV-Saison mit Nirsevimab behandelten Kinder auch in der zweiten RSV-Saison Nirsevimab erhielten. Zur Beantwortung der Fragestellung 1B wird im vorliegenden Dossier der zur zweiten RSV-Saison rerandomisierte Palivizumab-Arm der ersten RSV-Saison der BPD / CHD-Kohorte untersucht. Die untersuchte BPD / CHD-Kohorte umfasst mit Kindern, die an einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD leiden und die unter zwei Jahren alt sind, die Kinder, die gemäß der europäischen Zulassung eindeutig für Palivizumab geeignet sind und somit der Fragestellung 1B mit Palivizumab als zVT zuzuordnen sind. Dies gewährleistet eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MEDLEY auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Fragestellung 2B konnte keine randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) identifiziert werden, die Nirsevimab bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko während der zweiten RSV-Saison, die nicht für Palivizumab geeignet sind, mit beobachtendem Abwarten als zVT vergleicht. Mit der Studie MUSIC liegt ergänzend eine einarmige Studie vor, die die RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab bei immunkomprimierten Kindern für die erste und zweite RSV-Saison untersucht.

Fragestellung 1B

Der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison, die für Palivizumab geeignet sind, wird anhand der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte der Studie MEDLEY abgeleitet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab für die Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung

Endpunkt	Nirsevimab vs. Palivizumab ¹		Zusatznutzen
	RR [95-%-KI] OR [95-%-KI] RD [95-%-KI]	p-Wert	
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität			
RSV-bedingte LRTI ²	-	-	Kein größerer oder geringerer Nutzen
RSV-bedingte Hospitalisierung ²	-	-	
Sicherheit			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge	-	-	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	1,12 [0,86; 1,46] 1,54 [0,57; 4,15] 8,5 [-10,6; 27,5]	0,3885 0,3894 0,3845	
Schwere UE	2,10 [0,41; 10,84] 2,22 [0,38; 12,87] 5,2 [-6,1; 16,5]	0,3756 0,3728 0,3640	
SUE	2,10 [0,41; 10,84] 2,22 [0,38; 12,87] 5,2 [-6,1; 16,5]	0,3756 0,3728 0,3640	
AESI: Hypersensibilität ^{2,3}	-	-	
AESI: Thrombozytopenie ^{2,3}	-	-	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes ^{2,3}	-	-	
AESI: NOCD ²	-	-	
Therapieabbruch aufgrund von UE ²	-	-	
<p>¹ In der Hauptanalyse der Studie MEDLEY im Rahmen der zweiten RSV-Saison wurden nur die Kinder berücksichtigt, die in der ersten RSV-Saison Palivizumab erhielten und vor Beginn der zweiten RSV-Saison in den Palivizumab- und Nirsevimab-Arm rerandomisiert wurden (die Details zu den Behandlungsarmen sind Modul 4B, Abschnitt 4.3.1.3, Abbildung 4-2 zu entnehmen). Die Kinder, die bei beiden RSV-Saisons Nirsevimab verabreicht bekommen haben, sind somit nicht enthalten.</p> <p>² Es traten keine Ereignisse auf.</p> <p>³ Es werden Ergebnisse der Erhebung der AESI basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes dargestellt.</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Morbidität

Die einmalige Injektion von Nirsevimab verhindert einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Bei keinem Kind, das Nirsevimab vor der zweiten RSV-Saison verabreicht bekommen hat, wurde während der gesamten zweiten RSV-Saison bis einschließlich Tag 151 eine RSV-bedingte LRTI oder eine RSV-bedingte Hospitalisierung dokumentiert. Auch bei den 42 Kindern, die Palivizumab erhielten, trat keine RSV-bedingte LRTI und keine RSV-bedingte Hospitalisierung auf. Beide Antikörper stellen hochwirksame Behandlungen zum Schutz der Kinder vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion dar. Dadurch werden z. B. auch Aufenthalte auf der Intensivstation vermieden. Unterschiede zwischen Nirsevimab und Palivizumab zeigen sich nicht, sodass kein Zusatznutzen für diese Endpunktkategorie abgeleitet wird.

Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Sicherheit

Hinsichtlich der erhobenen Endpunkte zur Sicherheit unterscheidet sich Nirsevimab nicht von Palivizumab als Vergleichstherapie. Es besteht kein geringerer oder höherer Schaden von Nirsevimab gegenüber Palivizumab hinsichtlich der Kategorie Sicherheit. Bei Nirsevimab handelt es sich um einen gut verträglichen Antikörper, der zudem durch die nur einmalige Injektion die Behandlungsbelastung für die Kinder minimiert und dabei gleichzeitig über die gesamte Saison vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion schützt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**Fragestellung 1B**

Nirsevimab verhindert bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko im Rahmen ihrer zweiten RSV-Saison vollständig RSV-bedingte LRTI und RSV-bedingte Hospitalisierungen und ist dabei gut verträglich. Eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab ist bezüglich der Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion und der Sicherheit mit Palivizumab als zVT vergleichbar. Damit der Schutz von Palivizumab während der gesamten RSV-Saison besteht, muss der Antikörper allerdings jeden Monat verabreicht werden, wohingegen bei Nirsevimab eine einmalige Gabe zu Beginn der RSV-Saison ausreicht. Dieser Vorteil von Nirsevimab gegenüber Palivizumab kann im Kontext einer durch das Studienpersonal begleiteten RCT nicht adäquat abgebildet werden. Die gute Compliance innerhalb der Studie MEDLEY stellt eine ausreichend protektive Palivizumab-Konzentration im Serum sicher und reduziert die Wahrscheinlichkeit von Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege aufgrund von verpassten oder verspäteten Palivizumab-Gaben. Im Versorgungsalltag sind Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege aufgrund verpasster und / oder verspäteter Palivizumab-Gaben vorstellbar, die bei Nirsevimab durch die einmalige Injektion nicht auftreten. Daher sind im Praxisalltag häufiger schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei einem Einsatz von Palivizumab als bei einer RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab zu erwarten. Aufgrund der guten Compliance innerhalb einer Studie und der Größe der Studienpopulation sind Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege bei der Studie MEDLEY im Palivizumab-Arm unwahrscheinlich – ein Vorteil von Nirsevimab gegenüber Palivizumab bezüglich der realen Wirksamkeit kann nicht quantifiziert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Daher ergibt sich für die Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist, ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Nirsevimab gegenüber der Vergleichstherapie.

Fragestellung 2B

Für die Fragestellung 2B konnte keine RCT mittels der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in den Studienregistern identifiziert werden – es liegt keine Studie mit der notwendigen Evidenzstufe zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Allerdings wird in der einarmigen Studie MUSIC (D5290C00008) Nirsevimab zur RSV-Prophylaxe bei immun-komprimierten Kindern vor ihrer ersten oder zweiten RSV-Saison eingesetzt. Einschluss-kriterien für die Studie waren z. B. eine diagnostizierte Immundefizienz, eine vorherige Organtransplantation oder eine Therapie mit Immunsuppressiva. Die betroffenen Kinder haben sowohl während der ersten als auch zweiten RSV-Saison ein stark erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Für diese Kinder ist Palivizumab trotz Risikofaktoren nicht zugelassen, sodass die Kinder mit einem geschwächten Immunsystem der Fragestellung 2B zuzuordnen sind.

Bei der Studie MUSIC erhielten 52 der 100 teilnehmenden Kinder mit 200 mg Nirsevimab die zulassungskonforme Dosierung für die zweite RSV-Saison. Bei keinem der Kinder trat innerhalb von 150 Tagen nach Verabreichung eine RSV-bedingte LRTI auf. Dabei ist Nirsevimab auch bei immunkomprimierten Kindern gut verträglich: Nur bei zwei der 52 Kinder trat innerhalb eines Tages nach der Verabreichung von Nirsevimab ein UE auf, das aber nicht als schwer eingestuft wurde. Auch innerhalb der ersten Woche wurde nur bei zwölf Kindern ein UE dokumentiert. Bei lediglich drei Kindern wurde dabei vom Prüfarzt ein möglicher Zusammenhang mit der Gabe von Nirsevimab in Betracht gezogen, wobei die Ereignisse nur als mild eingestuft wurden.

Neben den Ergebnissen der Studie MUSIC lassen auch die Untersuchungen zur ersten RSV-Saison (siehe Modul 4A zur Anwendung von Nirsevimab im Rahmen der ersten RSV-Saison; Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1044) eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nirsevimab bei allen Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion unabhängig von der Palivizumab-Eignung vermuten. Für die Kinder der Fragestellung 2B bietet Nirsevimab die einzige Möglichkeit zur RSV-Prophylaxe. Der Wirkmechanismus von Nirsevimab ist dabei unabhängig von dem Immunstatus des Kindes und möglichen bestehenden Erkrankungen. Daher ist für die zweite RSV-Saison trotz fehlender RCT für die Fragestellung 2B in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der ersten RSV-Saison (siehe Modul 4A zur Anwendung von Nirsevimab im Rahmen der ersten RSV-Saison; Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1044) von einer hohen Wirksamkeit von Nirsevimab und somit einem Zusatznutzen gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten auszugehen. Es ergibt sich somit für die Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Nirsevimab gegenüber der Vergleichstherapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	<u>Population 1B</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	Ja
	<u>Population 2B</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der Studie MEDLEY zur Beantwortung der Fragestellung 1B: Palivizumab-Eignung. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie und damit um Evidenz der Stufe Ib. Das Verzerrungspotenzial ist bei der Studie MEDLEY auf Studienebene als niedrig einzustufen. Darüber hinaus sind aufgrund der Dauer der Studie von 360 Tagen für die zweite RSV-Saison die Ergebnisse als robust zu werten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nirsevimab ist ein Antikörper, der mit einer einzigen Gabe Kinder mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison hochwirksam vor einer RSV-bedingten LRTI schützt. Bei den Studien MEDLEY und MUSIC traten keine RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 150 Tagen nach der Nirsevimab-Gabe auf. Nirsevimab zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit wie Palivizumab und ist für Kinder, die für Palivizumab geeignet sind, eine hochwirksame Therapieoption. Dabei hat Nirsevimab gegenüber dem monatlich zu injizierenden Palivizumab den Vorteil, die Kinder, Eltern / betreuenden Personen und das medizinische Personal weniger zu belasten und potenzielle Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege zu verhindern, da die RSV-Prophylaxe unabhängig von der Compliance ist. Für Kinder mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion ohne Palivizumab-Eignung bietet eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab den einzigen Schutz vor einer RSV-bedingten LRTI.

Neben dem hochwirksamen Schutz vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion bietet Nirsevimab eine sehr gute Verträglichkeit. Nirsevimab zeigt gegenüber Palivizumab eine vergleichbare Verträglichkeit bezüglich der Häufigkeit von UE, schweren UE und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE). Dies trifft sowohl auf den Zeitraum unmittelbar nach einer (Schein-)Injektion als auch auf die gesamte Beobachtungsdauer von 360 Tagen zu. Die dokumentierten UE entsprechen dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studien eingeschlossenen Kinder. Auch bei immunkomprimierten Kindern ist Nirsevimab gut verträglich. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen zur ersten RSV-Saison zeigen sich keine besonderen Sicherheitssignale.

Zusammenfassend schützt Nirsevimab mit einer einmaligen Gabe alle Kinder mit einem anhaltend erhöhten Risiko hochwirksam vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion während der zweiten RSV-Saison und ist dabei sehr gut verträglich. Für die übergeordnete Fragestellung des Dossiers besteht daher ein Zusatznutzen von Nirsevimab aufgrund der geringeren Belastung, der Vermeidung von potenziellen Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege, der hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit unabhängig von der Palivizumab-Eignung für alle Kinder mit einem anhaltend erhöhten Risiko im Rahmen ihrer zweiten RSV-Saison. Sowohl für die **Fragestellung 1B** als auch für die **Fragestellung 2B** besteht für Nirsevimab ein **Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das RSV ist weltweit verbreitet und tritt gleichermaßen bei Männern und Frauen aller Altersgruppen auf. Allerdings unterscheiden sich die (primären) RSV-Infektionen im Kleinkindalter von den Reinfektionen, die in jedem Lebensalter auftreten können. Während die Infektionen bei Kindern unter zwei Jahren ernstzunehmende Erkrankungen mit potenziell schweren und gesundheitsgefährdenden Verläufen für Kinder darstellen, verlaufen die Reinfektionen bei gesunden Erwachsenen häufig als asymptomatische oder milde Infektion der oberen Atemwege.

Als Antikörper neutralisiert Nirsevimab das Atemwegspathogen RSV. Die Anwendungsbereichserweiterung von Nirsevimab bezieht sich auf die RSV-Prophylaxe bei Kindern mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison. Nirsevimab stellt daher für alle Kinder in diesem Anwendungsgebiet eine Sekundärprophylaxe dar, sodass eine Erstattungsfähigkeit gegeben ist, da die Kinder im Alter von 12 bis zu 24 Monaten ein anhaltend erhöhtes Risiko aufgrund von vorliegenden Grunderkrankungen aufweisen müssen. Einjährige mit einem anhaltend erhöhten Risiko aufgrund einer oder mehrerer Grunderkrankungen wie BPD, hämodynamisch relevanter CHD, Trisomie 21, Immunschwäche, neuromuskuläre Erkrankung oder schwere chronische Lungenerkrankung stellen die Zielpopulation des vorliegenden Dokuments dar.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Alle Kinder innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets leiden bereits an einer Grunderkrankung, die das erhöhte Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion auch im Rahmen der zweiten RSV-Saison begründet. Besonders bei diesen Kindern ist es von entscheidender Bedeutung jegliche Erkrankung zu vermeiden, um den bereits angeschlagenen Gesundheitszustand nicht weiter zu verschlechtern. Entsprechend liegt bei allen Kindern mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Risikofaktoren im Alter von 12 bis zu 24 Monaten ein hoher therapeutischer Bedarf zur Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion vor.

Eine Prophylaxe mit Palivizumab, des zweiten neben Nirsevimab zugelassenen Antikörpers zum Schutz vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion, ist im Rahmen der zweiten RSV-Saison nur für Kinder mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD zugelassen. Aufgrund der Palivizumab-Gabe haben diese Kinder ein geringeres Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung und einer damit einhergehenden Hospitalisierung während der zweiten RSV-Saison. Allerdings schützt Palivizumab ausschließlich, wenn es – bedingt durch die Halbwertszeit – monatlich verabreicht wird. Dies bedeutet einen hohen Aufwand für die Eltern / betreuenden Personen und das medizinische Personal, da bei einer durchschnittlichen RSV-Saison fünf Injektionen von Palivizumab anfallen. Außerdem besteht potenziell das Risiko von Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege, sobald eine Injektion verpasst bzw. verspätet verabreicht wird. Kinder, für die Palivizumab zugelassen ist, haben somit einen ungedeckten therapeutischen Bedarf an einer RSV-Prophylaxe, die durch eine Reduktion der benötigten Injektionen eine Entlastung für die Kinder, Eltern / betreuenden Personen und das medizinische Personal darstellt, durch eine längere Halbwertszeit des Antikörpers anhaltend schützt und das potenzielle Risiko für Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege minimiert.

Für Kinder ohne Palivizumab-Eignung war vor der Zulassung von Nirsevimab weder eine Prophylaxe noch eine RSV-spezifische Behandlung verfügbar. Im Falle (eines schweren Verlaufs) einer RSV-Infektion stand lediglich eine symptomatische Behandlung mittels Schmerzmittel, Fiebersenker und Hustenstiller bzw. eine stationäre (intensivmedizinische) Betreuung zur Verfügung. Daher bestand auch bei diesen Kindern ein hoher therapeutischer Bedarf, um RSV-bedingte LRTI zu verhindern.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Nirsevimab

Nirsevimab ist ein RSV-neutralisierender Antikörper, der für Kinder mit einem anhaltend erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer zweiten RSV-Saison zugelassen ist.

Nirsevimab bindet und neutralisiert RSV besser als Palivizumab, der einzigen anderen verfügbaren RSV-Prophylaxe. Zudem ist die Halbwertszeit von Nirsevimab aufgrund von Modifikationen deutlich länger, sodass eine einmalige Injektion vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion während der gesamten RSV-Saison schützt. Somit deckt Nirsevimab den therapeutischen Bedarf bei Palivizumab-geeigneten Kindern im Alter von 12 bis zu 24 Monaten. Die einmalige Gabe von Nirsevimab bedeutet eine geringere Belastung für die Kinder, Eltern / betreuenden Personen und das medizinische Personal verglichen mit dem monatlich verabreichten Palivizumab und eine Vermeidung von Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege, wie sie potenziell bei der Verwendung von Palivizumab auftreten könnten.

Nirsevimab kann zum Schutz vor einer RSV-bedingten LRTI und Hospitalisierung sowohl bei Kindern mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD als auch bei allen Kindern mit anderen Risikofaktoren wie beispielsweise einer schweren chronischen Lungenerkrankung,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einer Immunschwäche, Trisomie 21 oder einer neuromuskulären Erkrankung im Rahmen der zweiten RSV-Saison eingesetzt werden. Eltern oder andere betreuende Personen von Kindern mit diesen Risikofaktoren können durch die Gabe von Nirsevimab das Risiko für eine potenziell lebensbedrohliche Infektion der Atemwege bei ihren Kindern minimieren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	<u>Population 1B</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	9.014
	<u>Population 2B</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	1.144 bis 1.213
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Population 1B	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	9.014
	Population 2B	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	1.144 bis 1.213
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison	854,66 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison	Palivizumab (Synagis®)	<u>Population 1B</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	11.674,01 € bis 13.335,20 €
		Beobachtendes Abwarten	<u>Population 2B</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer zweiten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Patientenindividuell
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus				

Durch die lediglich einmal zu verabreichende Dosis von Nirsevimab entstehen der GKV während der zweiten RSV-Saison Kosten in Höhe von 854,66 €. Die fünfmalig zu verabreichende RSV-Prophylaxe mit Palivizumab führt während der zweiten RSV-Saison für die GKV zu Kosten in Höhe von 11.674,01 € bis 13.335,20 € – damit sind die Kosten von Nirsevimab für die Population 1B um den Faktor 13,7 bis 15,6 geringer als die Kosten für die zVT.

Für Kinder der Population 2B, bei denen Palivizumab trotz der vorhandenen Risikofaktoren wie einer Immunschwäche oder Trisomie 21 nicht zugelassen ist, besteht bisher keine Möglichkeit zum Schutz vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Daher wurde bei dieser Population das beobachtende Abwarten als zVT festgelegt. Kommt es bei diesen Kindern infolge des nicht vorhandenen Schutzes zu einem schweren Verlauf der RSV-Infektion, entstehen der GKV nennenswerte Kosten für die damit verbundene Behandlung. Da eine ursächliche Behandlung der RSV-Infektion jedoch nicht möglich ist, können die erforderlichen Behandlungen und die damit verbundenen Kosten je nach Schwere und Verlauf der RSV-Infektion patientenindividuell variieren sowie in verschiedenen Versorgungssektoren zum Tragen kommen. So können beispielsweise im Rahmen der ambulanten Behandlung einer RSV-bedingten LRTI durchschnittliche Kosten in Höhe von 114,91 € für Arztbesuche, Untersuchungen und Arzneimittel anfallen. Auch kann die Inanspruchnahme eines Rettungsdienstes erforderlich werden, wodurch je nach Region und zusätzlicher Erforderlichkeit eines Notarztes z. B. Kosten in Höhe von 701,43 € bis 1.723,00 € entstehen können. Die stationäre Behandlung einer RSV-Infektion führte im Jahr 2022 zu durchschnittlichen Kosten in Höhe von 3.287,13 € bzw. 6.921,88 € bei einer reinen Betrachtung der intensivmedizinisch betreuten Fälle.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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 Ischiasnervschädigung sollte nicht routinemäßig in den Glutealmuskel injiziert werden. Wenn zwei Injektionen erforderlich sind, sollten verschiedene Injektionsstellen gewählt 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 Kindern mit Thrombozytopenie oder anderen Gerinnungsstörungen angewendet werden.

Immungeschwächte Kinder

Bei einigen immungeschwächten Kindern mit Proteinverlustkrankungen wurde in klinischen Studien eine hohe Nirsevimab-Clearance beobachtet (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) und Nirsevimab bietet möglicherweise bei diesen Kindern nicht das gleiche Ausmaß an Schutz.

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 derselben 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 und an unterschiedlichen Injektionsstellen injiziert werden.

Inkompatibilitäten

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

Dauer der Haltbarkeit

3 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 und 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.