

Zusammenfassende Dokumentation

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

Nirsevimab (Erstmalige Dossierpflicht: Prävention von RSV-
Erkrankungen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht
im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind)

Vom 21. August 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren.....	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung	29
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
2.2	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	37

5.2	Stellungnahme Prof. Dr. Christian F. Poets, Abt. Neonatologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Tübingen.....	63
5.3	Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH	70
5.4	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).....	77
5.5	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	88
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	92
D.	Anlagen	96
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	96
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	105

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Arzneimittel Beyfortus mit dem Wirkstoff Nirsevimab wurde am 31. Oktober 2022 in der Indikation Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison zugelassen. Am 1. September 2023 wurde Beyfortus erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Bei dem Wirkstoff Nirsevimab handelt es sich um einen neuen Wirkstoff im Sinne des 5. Kapitels, § 2 Absatz 1 Satz 1 und 2 VerfO, der dem Geltungsbereich nach § 35a Absatz 1 SGB V unterliegt.

Am 15. August 2024 hat der G-BA für Nirsevimab in der Indikation „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen mit Indikation zur Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison“ einen Nutzenbewertungsbeschluss nach § 35a SGB V gefasst.

Am 14. September 2024 ist die „Verordnung zum Anspruch auf Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe gegen Respiratorische Synzytial Viren“ in Kraft getreten. Versicherte, die das erste Lebensjahr noch nicht vollendet haben, haben dadurch zur Prophylaxe gegen Respiratorische Synzytial Viren (RSV) einen Anspruch auf eine einmalige Versorgung mit Arzneimitteln, die den monoklonalen Antikörper Nirsevimab enthalten.

Vor dem Hintergrund des Inkrafttretens der Regelungen in der „Verordnung zum Anspruch auf Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe gegen Respiratorische Synzytial Viren“ ist Nirsevimab nunmehr ohne Einschränkungen für Neugeborene und Säuglinge während ihrer ersten RSV-Saison erstattungsfähig. Die erstattungsfähige Patientenpopulation von Nirsevimab ist somit nun breiter gefasst als zum Zeitpunkt der Beschlussfassung am 15. August 2024.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde daher seitens des G-BA aufgefordert, spätestens zum 18. Februar 2025 für Nirsevimab zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, ein Dossier zur Nutzenbewertung vorzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 17. Februar 2025 ein Dossier für den Wirkstoff Nirsevimab im Anwendungsgebiet „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind“, eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nirsevimab (Beyfortus) gemäß Fachinformation

Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei:

- Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison.
- Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind (siehe Abschnitt 5.1).

Beyfortus sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.08.2025):

Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei:

- Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nirsevimab:

- Beobachtendes Abwarten

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

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

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

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

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

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

- zu 1. Im Anwendungsgebiet zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison, ist neben Nirsevimab der Wirkstoff Palivizumab zugelassen. Für Kinder während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, ist jedoch lediglich der Wirkstoff Nirsevimab zugelassen.
- zu 2. Eine alleinige nicht-medikamentöse Behandlung kommt zur Prävention RSV-bedingter Infektionen der unteren Atemwege nicht in Betracht.
- zu 3. Zur Prävention RSV-bedingter Infektionen der unteren Atemwege liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
 - Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer Ersten RSV-Saison) vom 15. August 2024
 - Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer zweiten RSV-Saison, ≤ 24 Lebensmonate) vom 20. Februar 2025

Weiterhin ist der Therapiehinweis zu Respiratorischen-Synzytial-Virus-Antikörpern (AM-RL Anlage IV - Therapiehinweise gemäß § 92 Absatz 2 Satz 7 SGB V) vom 2. November 2023 zu berücksichtigen.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es erfolgte jedoch keine entsprechende Rückmeldung.

Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist ausschließlich die Teilpopulation „Kinder während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind“. Folgende Patientengruppen sind somit von der vorliegenden Nutzenbewertung nicht umfasst:

- 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.

Diese waren bereits Gegenstand der Nutzenbewertung von Nirsevimab mit Beschlussdatum vom 15. August 2024.

Neben der deutschen S2k-Leitlinie „zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“, wurden systematische Reviews und ein Cochrane Review identifiziert. Die Leitlinie erfüllt zwar nicht die methodischen Anforderungen, wird aber aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz und ihrer Relevanz für den Versorgungskontext herangezogen. Des Weiteren bezieht sich die Leitlinie explizit auf Risikokinder und nicht auf gesunde Neugeborene und Säuglinge ohne Grunderkrankungen.

Für Kinder während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, ist neben Nirsevimab kein weiteres Arzneimittel zugelassen.

Daher wird, in Ermangelung weiterer zugelassener Arzneimitteltherapien und aufgrund fehlender anderweitiger Therapieempfehlungen, für „Kinder während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind“ beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nirsevimab wie folgt bewertet:

Kinder während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus den Studien HARMONIE und MELODY vor.

Bei der Studie HARMONIE handelt es sich um eine laufende, offene, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Nirsevimab gegenüber keiner Behandlung zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern in ihrer ersten RSV-Saison. Eingeschlossen wurden vorwiegend gesunde Kinder ≤ 12 Monate mit einem Gestationsalter ≥ 29 Wochen, die nicht für eine Therapie mit Palivizumab infrage kamen.

In die Studie wurden insgesamt 8 057 Kinder eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Anwendung von Nirsevimab erfolgte gemäß Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie war die RSV-bedingte Hospitalisierung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Bei der Studie MELODY handelt es sich um eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Nirsevimab gegenüber Placebo zur Prävention von RSV-Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern. Eingeschlossen wurden 3 012 Kinder im Alter von ≤ 12 Monaten mit einem Gestationsalter ≥ 35 Wochen, ohne Indikation für Palivizumab. Die Kinder wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte zeitlich versetzt in zwei Kohorten. Die primäre Kohorte umfasst 1 490 Kinder, die für die RSV-Saison 2019/2020 der nördlichen Hemisphäre und für die RSV-Saison 2020 der südlichen Hemisphäre in die Studie eingeschlossen wurden. Die Anwendung von Nirsevimab erfolgte gemäß Fachinformation.

Primärer Endpunkt war das Auftreten einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege. Sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte zur Morbidität und Nebenwirkungen, jedoch keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die Gesamtpopulation.

Zu den Auswertungszeitpunkten

Für die Studie HARMONIE liegen Auswertungen zu verschiedenen Auswertungszeitpunkten (Stichtag des Datenschnitts vom 28. Februar 2023, Tag 151 und Tag 366) für die Endpunktkategorie Morbidität vor, die jeweils Limitationen aufweisen. Die Auswertung zum Stichtag des Datenschnitts, den der pharmazeutische Unternehmer als Ende der RSV-Saison bezeichnet, deckt nur einen Beobachtungszeitraum von im Mittel ca. 2 Monaten ab, da der Großteil der Kinder während der RSV-Saison eingeschlossen wurde und somit bis zum Datenschnitt nur für eine relativ kurze Zeit unter Beobachtung stand. Dieser Auswertungszeitpunkt wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Studie MELODY liegen Ergebnisse zu den Auswertungszeitpunkten zu Tag 151 und Tag 361 vor. In der Studie MELODY erfassen die Auswertungen zu Tag 151 vor allem RSV-Infektionen innerhalb der vom pharmazeutischen Unternehmer definierten RSV-Saison. Die Auswertung zu Tag 361 zeigt jedoch, dass auch außerhalb dieses Zeitraums relevante Infektionen auftreten, sodass sich durch Berücksichtigung dieses Auswertungszeitpunktes ein umfassenderes Bild des Infektionsgeschehens bietet.

Für die Nutzenbewertung werden daher die Auswertungszeitpunkte zu Tag 151 und zu Tag 361 bzw. 366 für die Morbiditätsendpunkte der Studien HARMONIE und MELODY in jeweils einer Metaanalyse zusammengefasst, und bei den Nebenwirkungen die Daten zu Tag 361 bzw. 366.

Zu den betrachteten Populationen

In der Studie MELODY waren Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie oder hämodynamisch relevanten Herzfehlern ausgeschlossen. In der Studie HARMONIE war dies indirekt ebenfalls der Fall, da nur Kinder ohne Indikation für Palivizumab in die Studie eingeschlossen wurden. Dennoch beinhalten beide Studien vereinzelt Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe (z. B. Kinder mit Trisomie 21 oder Frühgeborene < 36. Schwangerschaftswoche). Der pauschale Ausschluss aller Frühgeborenen unterhalb der 36. Schwangerschaftswoche durch den pharmazeutischen Unternehmer ist jedoch nicht sachgerecht, da Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison älter als 6 Monate waren, von dem zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst sind.

Bei gemeinsamer Betrachtung der Studien HARMONIE und MELODY liegt der Anteil der Kinder, die nicht dem zu bewertenden Anwendungsgebiet entsprechen, bei maximal 7,8 %. Daher werden für die vorliegende Bewertung die jeweiligen Gesamtpopulationen beider Studien berücksichtigt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Sensitivitätsanalysen zu der Teilpopulation, Kinder ohne Trisomie 21 und einem Gestationsalter ab 36 Wochen bzw. einem Gestationsalter bis 35 Wochen im Alter von über sechs Monaten, vor. Diese Analysen werden jedoch nicht für die vorliegende Bewertung berücksichtigt, da der pharmazeutische Unternehmer lediglich die Analysen zu den Morbiditätsendpunkten vorlegt. Es wird als nicht sachgerecht angesehen, zur Bewertung der Morbiditätsendpunkte die Teilpopulation aus der Sensitivitätsanalyse heranzuziehen, während für die Nebenwirkungen die Gesamtpopulation betrachtet wird.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Es traten nur in der Studie MELODY im Interventionsarm vier Todesfälle auf. Es zeigt sich hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Der kombinierte Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege wurde nur in der Studie MELODY erhoben. Der Endpunkt umfasst die Komponenten RSV-bedingte Hospitalisierung und RSV-bedingte ambulante Versorgung.

Für beiden Komponenten mussten definierte Kriterien erfüllt sein. Neben einer ärztlichen Untersuchung, ob die unteren Atemwege betroffen sind und Atemgeräusche vorliegen, musste ein positives RT-PCR Testergebnis auf RSV vorliegen. Zusätzlich musste mindestens ein klinisches Kriterium (erhöhte Atemfrequenz, Hypoxämie, klinische Zeichen einer schweren Atemwegserkrankung oder Dehydrierung mit notwendiger intravenöser Flüssigkeitszufuhr aufgrund von Atemnot) erfüllt sein.

Die Hospitalisierung wurde als primär oder nosokomial definiert. Eine primäre Hospitalisierung lag vor, wenn ein Kind wegen einer Atemwegsinfektion ins Krankenhaus kam und innerhalb von 2 Tagen um die Aufnahme per RT-PCR positiv auf RSV getestet wurde. Eine nosokomiale Hospitalisierung lag vor, wenn sich der respiratorische Zustand eines bereits hospitalisierten Kindes verschlechterte (z. B. Notwendigkeit bzw. höhere Sauerstoffgabe oder Beatmung) und eine neue, durch RT-PCR bestätigte RSV-Infektion vorlag. Voraussetzung für die Erfassung als nosokomiale Hospitalisierung war, dass das Kind zuvor vom ersten Atemwegsinfekt genesen sein oder zum Ausgangszustand zurückgekehrt sein musste.

Die Teilkomponente RSV-bedingte ambulante Versorgung war definiert als medizinische Versorgung aufgrund einer RSV-Infektion in einer Klinikambulanz, Akutversorgung oder Notfallambulanz.

Für den kombinierten Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege zeigt sich für die Auswertung zu Tag 361 und zu Tag 151 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Es zeigt sich allerdings eine Effektmodifikation hinsichtlich des Alters: Für Kinder ≤ 6 Monate zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten, für Kinder > 6 Monate hingegen nicht. Eine vollständige Analyse ist jedoch nicht möglich, da zu Tag 361 keine Subgruppenanalysen vorliegen und der Endpunkt in der Studie HARMONIE nicht erhoben wurde.

Für den Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (zu Tag 151) liegen hingegen geeignete Daten aus beiden Studien vor. Hier zeigt sich eine homogene Datenlage. Da dieser Endpunkt in dem Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege enthalten ist und zudem auf der aussagesichereren Metaanalyse beruht, erfolgt keine getrennte Bewertung nach Alter.

Schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege

Der Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege ist operationalisiert als die Hospitalisierung aufgrund von einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege.

In der Studie HARMONIE war die Hospitalisierung aufgrund einer RSV-bedingten Infektion der Atemwege der primäre Endpunkt. Eine solche Infektion galt als bestätigt, wenn ein RSV-Nachweis (überwiegend mittels RT-PCR) in Kombination mit mindestens einem klinischen Kriterium (Atemgeräusche, erhöhte Atemfrequenz oder Hypoxämie) vorlag.

In der Studie MELODY sind die schweren RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege im kombinierten Endpunkt (RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege) enthalten und machen etwa ein Drittel der dort erfassten Ereignisse aus.

Da die metaanalytische Zusammenfassung der Studien HARMONIE und MELODY eine höhere Ergebnissicherheit bietet und dieser Endpunkt ausschließlich die schweren RSV-bedingten Infektionen und damit einen höheren Schweregrad abbildet, ist eine separate Betrachtung dieser Ereignisse in der vorliegenden Bewertung angemessen.

Für den Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege zeigt sich in der Metaanalyse sowohl in der Auswertung zu Tag 361 bzw. 366 als auch zu Tag 151 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Lebensqualität

Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien HARMONIE und MELODY nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UEs

Nur in der Studie HARMONIE brach jeweils ein Kind in beiden Behandlungsarmen die Studie ab. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der Studien HARMONIE und MELODY vorgelegt. Es liegen Daten zu den Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in der Studie MELODY für den kombinierten Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege zu Tag 361 und zu Tag 151 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für den Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege zeigt in der Metaanalyse der Studien HARMONIE und MELODY sowohl in der Auswertung zu Tag 361 bzw. 366 als auch zu Tag 151 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien HARMONIE und MELODY nicht erhoben.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich für Nirsevimab bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, auf Basis der positiven Effekte in den Endpunkten zur Morbidität – d.h. RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege und schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege – ein Zusatznutzen ableiten, der in seinem Ausmaß als beträchtlich eingestuft wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie HARMONIE wird mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs als niedrig eingeschätzt. Für den genannten Endpunkt ist hingegen von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Ursächlich hierfür ist die fehlende Verblindung bei einer subjektiven Endpunkterhebung.

Darüber hinaus bestehen in den beiden Studien HARMONIE und MELODY Unsicherheiten in Bezug auf den Anteil eingeschlossener Kinder, die nicht der Zielpopulation des hier zu bewertenden Anwendungsgebietes entsprechen. Diese Unsicherheiten führen zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse.

Bei metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Studien HARMONIE und MELODY ergibt sich jedoch – unter Berücksichtigung der dargelegten Unsicherheiten – in der Gesamtschau hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise ein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines erstmalig zu bewertenden Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nirsevimab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen

während ihrer ersten RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus den beiden randomisierten kontrollierten Studien HARMONIE und MELODY vor. Es liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Vergleich zu beobachtendem Abwarten vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den kombinierten Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege in der Studie MELODY zu Tag 361 und zu Tag 151 jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für den Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege zeigt in der Metaanalyse der Studien HARMONIE und MELODY sowohl in der Auswertung zu Tag 361 bzw. 366 als auch zu Tag 151 ein statistisch signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien HARMONIE und MELODY nicht erhoben.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Unsicherheiten bestehen insbesondere beim Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie HARMONIE, bedingt durch die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Zudem bestehen in den Studien HARMONIE und MELODY Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils eingeschlossener Kinder, die nicht der Zielpopulation des hier bewertenden Anwendungsgebietes entsprechen. Trotz dieser Limitationen wird jedoch bei metaanalytischer Betrachtung beider Studien die Aussagesicherheit insgesamt als Hinweis eingestuft.

In der Gesamtschau ergibt sich für Nirsevimab bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben zur GKV-Zielpopulation sind grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch ist die Untergrenze unterschätzt und die Obergrenze mit Unsicherheiten behaftet. Der pharmazeutische Unternehmer nennt für 2023 eine geringere Zahl an Lebendgeburten als im vorherigen Verfahren zu Nirsevimab aus 2024, bei der die durchschnittliche Anzahl an Lebendgeburten in den Jahren 2018 bis 2022 berücksichtigt wurde, was zu einer niedrigeren Schätzung führt. Unter Verwendung der früheren Bezugsgröße ergäbe sich eine größere Zielpopulation. Zudem bleiben die bekannten Unsicherheiten aus dem Vorverfahren weiter bestehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Beyfortus (Wirkstoff: Nirsevimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Juni 2025):

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2025).

Laut Fachinformation sollte Nirsevimab bei Säuglingen, die während der RSV-Saison geboren wurden, ab der Geburt angewendet werden. Säuglinge, die außerhalb der RSV-Saison geboren werden, sollten möglichst vor Beginn der RSV-Saison Nirsevimab erhalten.

Gemäß der Fachinformation von Nirsevimab erhalten Säuglinge mit einem Körpergewicht < 5 kg eine 50-mg-Einmaldosis und Säuglinge mit einem Körpergewicht von ≥ 5 kg eine 100 mg-Einmaldosis.

Kinder während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nirsevimab	Einmalgabe	1,0	1	1,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nirsevimab	Kinder < 5 kg				
	50 mg	50 mg	1x 50 mg	1,0	1,0 x 50 mg
	Kinder > 5 kg				
	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	1,0	1,0 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nirsevimab 50 mg	1 ILO	453,83 €	1,77 €	24,50 €	427,56 €
Nirsevimab 100 mg	1 ILO	453,83 €	1,77 €	24,50 €	427,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung;					

Stand Lauer-Tab: 1. August 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes

Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

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

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den

Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

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

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

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Kinder während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörper adressiert sind

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

Referenzen:

Fachinformation zu Nirsevimab (Beyfortus); Beyfortus 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Beyfortus 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: April 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. November 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 17. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nirsevimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Februar 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nirsevimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Mai 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juli 2025 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. August 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. November 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Juli 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Juli 2025 5. August 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. August 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Nirsevimab (Erstmalige Dossierpflicht: Prävention von RSV-Erkrankungen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind)

Vom 21. August 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. August 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. August 2025 (BAnz AT 04.09.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nirsevimab gemäß dem Beschluss vom 20. Februar 2025 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Nirsevimab

Beschluss vom: 21. August 2025

In Kraft getreten am: 21. August 2025

BAnz AT 15.09.2025 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Oktober 2022):

Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei:

- Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison,
- Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind (siehe Abschnitt 5.1).

Beyfortus sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. August 2025):

Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei:

- Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑↑	Vorteile bei (schweren) RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie HARMONIE: RCT, direkter Vergleich, Nirsevimab vs. keine Intervention

Studie MELODY: RCT, direkter Vergleich, Nirsevimab vs. Placebo

Mortalität

Endpunkt	Nirsevimab		keine Behandlung bzw. Placebo		Nirsevimab vs. keine Behandlung bzw. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Gesamt mortalität^a					
HARMONIE (Tag 366)	4016	0 (0)	4018	0 (0)	–

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-33), sofern nicht anders indiziert.

MELODY (Tag 361)	1997	4 (0,2)	997	0 (0)	4,50 [0,24; 83,42]; 0,175 ^b
---------------------	------	---------	-----	-------	---

Morbidität

Endpunkt	Nirsevimab		Keine Intervention bzw. Placebo		Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (kombinierter Endpunkt)					
HARMONIE (Tag 366)	Endpunkt nicht erhoben				
MELODY (Tag 361)	2009	40 (2,0)	1003	67 (6,7)	0,30 [0,20; 0,44]; < 0,001 ^c
Hospitalisierung ^d	2009	11 (0,5) ^e	1003	22 (2,2) ^e	0,25 [0,12; 0,51]; < 0,001 ^c
primär	2009	11 (0,5) ^e	1003	22 (2,2) ^e	
nosokomial	2009	0 (0) ^e	1003	0 (0) ^e	
ambulante Versorgung	2009	k. A.	1003	k. A.	
Notfallambulanz	2009	k. A.	1003	k. A.	
Akutversorgung	2009	k. A.	1003	k. A.	
Klinikambulanz	2009	k. A.	1003	k. A.	
RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (kombinierter Endpunkt)					
HARMONIE (Tag 151)	Endpunkt nicht erhoben				
MELODY (Tag 151)	2009	24 (1,2)	1003	54 (5,4)	0,22 [0,13; 0,35]; < 0,001 ^f
Hospitalisierung ^d	2009	9 (0,4)	1003	20 (2,0)	0,22 [0,10; 0,48]; < 0,001 ^f
primär	2009	9 (0,4) ^e	1003	20 (2,0) ^e	
nosokomial	2009	0 (0) ^e	1003	0 (0) ^e	
ambulante Versorgung	2009	k. A.	1003	k. A.	
Notfallambulanz	2009	k. A.	1003	k. A.	
Akutversorgung	2009	k. A.	1003	k. A.	
Klinikambulanz	2009	k. A.	1003	k. A.	
Schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege					
HARMONIE (Tag 366)	4038	43 (1,1) ^e	4019	96 (2,4) ^e	0,45 [0,31; 0,64]; < 0,001 ^c

MELODY (Tag 361)	2009	11 (0,5) ^e	1003	22 (2,2) ^e	0,25 [0,12; 0,51]; < 0,001 ^c
Gesamt ^g					0,40 [0,29; 0,55]; < 0,001
Schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege					
HARMONIE (Tag 151)	4038	12 (0,3)	4019	67 (1,7)	0,18 [0,10; 0,33]; < 0,001 ^c
MELODY (Tag 151)	2009	9 (0,4)	1003	20 (2,0)	0,22 [0,10; 0,49]; < 0,001 ^f
Gesamt ^g					0,19 [0,12; 0,31]; < 0,001

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Nirsevimab		keine Intervention bzw. Placebo		Nirsevimab vs. keine Intervention bzw. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
HARMONIE (Tag 366)	4016	3212 (80,0)	4018	3192 (79,4)	-
MELODY (Tag 361)	1997	1722 (86,2)	997	843 (84,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
HARMONIE ^h (Tag 366)	4016	262 (6,5)	4018	222 (5,5)	1,18 [0,99; 1,40]; 0,071 ^b
MELODY (Tag 361)	1997	149 (7,5)	997	83 (8,3)	0,90 [0,69; 1,16]; 0,450 ^b
Gesamt ⁱ					1,09 [0,94; 1,25]; 0,264
Schwere unerwünschte Ereignisse					
HARMONIE (Tag 366)	4016	151 (3,8)	4018	143 (3,6)	1,06 [0,84; 1,32]; 0,681 ^b
MELODY ^j (Tag 361) ¹	1997	79 (4,0)	997	41 (4,1)	0,96 [0,66; 1,39]; 0,888 ^b

Gesamt ⁱ					1,03 [0,85; 1,25]; 0,745
Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
HARMONIE (Tag 366)	4016	1 (< 0,1)	4018	1 (< 0,1)	1,00 [0,06; 15,99]; > 0,999
MELODY (Tag 361)	1997	0 (0)	997	0 (0)	–
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test c. RR, 95 %-KI und p-Wert aus eigener Berechnung, p-Wert unbedingter exakter Test d. Entspricht den schweren RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege e. Eigene Berechnung des IQWiG f. Poisson-Regressionsmodell mit Logarithmus der Beobachtungsdauer als Offset, stratifiziert nach Hemisphäre (nördliche vs. südliche Hemisphäre), Alter bei der Randomisierung (Alter ≤ 3 Monate vs. Alter > 3 bis ≤ 6 Monate vs. Alter > 6 Monate) und Kohorte (primäre Kohorte vs. Sicherheitskohorte). g. Eigene Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse, Modell mit festem Effekt, Mantel-Haenszel-Methode h. Die Auswertung berücksichtigt SUEs, die bei Kindern im Vereinigten Königreich zwischen Tag 366 und dem Datenschnitt der 1-Jahres-Analyse (26.04.2024) aufgetreten sind. Dies war jeweils 1 SUE pro Behandlungsarm. i. Berechnet aus Metaanalyse, Modell mit festem Effekt mit der inversen Varianz-Methode j. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 Verwendete Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RR: relatives Risiko; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

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

Kinder während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind

circa 541 000—555 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Beyfortus (Wirkstoff: Nirsevimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Juni 2025):

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nirsevimab	427,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabaxe: 1. August 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Kinder während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind

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

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. August 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 15.09.2025 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2025&edition=BAnz+AT+15.09.2025>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Februar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Nirsevimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nirsevimab (Erstmalige Dossierpflicht: Prävention von RSV-Infektionen, Kinder während ihre



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nirsevimab (Erstmalige Dossierpflicht: Prävention von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nirsevimab
- **Handelsname:** Beyfortus
- **Therapeutisches Gebiet:** Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-03-01-D-1176

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.06.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.06.2025
- **Beschlussfassung:** Ende August 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 4 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 396,42 kB)

Modul 2

(PDF 317,96 kB)

Modul 3

(PDF 783,28 kB)

Modul 4

(PDF 25,92 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1183/>

02.06.2025 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,62 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nirsevimab (Beyfortus)

Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei:

Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörper adressiert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Hinweis:

Die Nutzenbewertung umfasst nur Patientinnen und Patienten, die nicht bereits Gegenstand der Nutzenbewertung von Nirsevimab vom 15. August 2024 waren.

Stand der Information: November 2024

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.06.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 830,76 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 205,68 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.06.2025
 - Mündliche Anhörung: 07.07.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.06.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.06.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nirsevimab - 2025-03-01-D-1176*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 07.07.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.06.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende August 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.03.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.08.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Juli 2025 um 13:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	23.06.2025
Prof. Dr. Christian F. Poets, Abt. Neonatologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Tübingen	10.06.2025
Pfizer Pharma GmbH	20.06.2025
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	23.06.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	23.06.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.06.2025

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Hr. Dr. Damm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Koop	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Wülfing	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Zietze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Dr. Christian F. Poets; Universität Tübingen						
Hr. Prof. Dr. Poets	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Dr. Bayer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Freising	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Hr. Prof. Dr. Niehues	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Rascher	nein	ja	ja	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Hr. Lindinger	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Solleder	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	23. Juni 2025
Stellungnahme zu	Nirsevimab/Beyfortus®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 1. März 2025 startete das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung für den Wirkstoff Nirsevimab (Beyfortus®) gemäß § 35a SGB V, wofür die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (im Folgenden Sanofi) beim G-BA fristgerecht bis zum 18. Februar ein Dossier eingereicht hat. Bei der Indikation handelt es sich um die Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen¹ während ihrer ersten RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind. Für die Kinder im Anwendungsgebiet „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison“ [1], die vom Therapiehinweis umfasst sind, erfolgte bereits im Jahr 2024 eine frühe Nutzenbewertung mit Beschlussfassung am 15. August 2024 [2], da bis zum Sommer 2024 aus Sicht des G-BA eine Erstattungsfähigkeit für Nirsevimab in Deutschland lediglich bei diesen Kindern vorlag. Im Juni 2024 erfolgte die Empfehlung der Ständigen Impfkommission, Nirsevimab bei allen Kindern vor bzw. während ihrer ersten RSV-Saison einzusetzen [3]. Durch die daraus resultierende in Kraft getretene Rechtsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit wurde Nirsevimab auch für die von der jetzigen Nutzenbewertung umfasste	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

¹ In dieser Stellungnahme wird vereinfachend der Begriff „Kinder“ für die Neugeborenen und Säuglinge und somit für Kinder unter einem Jahr verwendet.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zielpopulation im Rahmen der ersten RSV-Saison erstattungsfähig [4] und damit aus Sicht des G-BA nutzenbewertungspflichtig [5]. Im Therapiehinweis werden Kinder mit Trisomie 21, einem hämodynamisch relevanten Herzfehler, einer bronchopulmonalen Dysplasie, die begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison erforderte, oder Frühgeborene mit einem Gestationsalter (GA) bis 35 Wochen, die zu Beginn der RSV-Saison nicht älter als sechs Monate sind, aufgeführt [6]. Entsprechend zählen diese Kinder nicht zur Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung. Nirsevimab schützt mit einer einmaligen Injektion die Kinder unter einem Jahr zuverlässig für sechs Monate vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion, der durch eine Infektion der unteren Atemwege (LRTI) gekennzeichnet ist. Da RSV-Wellen („Saison“), die typischerweise in den Wintermonaten der jeweiligen Länder auftreten, zu überfüllten Kinderarztpraxen und Krankenhäusern führen, wurde Nirsevimab durch RSV-Prophylaxe-Kampagnen in den USA, in Luxemburg, Spanien und Frankreich bereits kurz nach der Zulassung in den USA und in der EU und somit bereits ab der RSV-Saison 2023/2024 routinemäßig zum Schutz vor schweren RSV-Infektionen bei Kindern im Alter von bis zu sechs Monaten (oder älter) empfohlen [7-10]. Eine Meta-Analyse, die 27 in den USA, Spanien, Frankreich und Italien durchgeführte Fall-Kontroll- bzw. Kohorten-Studien beinhaltete, ergab bei Kindern im Alter von bis zu zwölf Monaten eine um 83 % reduzierte Chance im Hinblick auf RSV-bedingte Hospitalisierungen (Odds Ratio: 0,17 [95%-Konfidenz-	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
intervall(KI): 0,12; 0,23]). Die Bestätigung des Effekts durch ein Odds Ratio von 0,19 [95%-KI: 0,12; 0,29] bei den RSV-bedingten Behandlungen auf der Intensivstation gegenüber der Kontrollgruppe unterstreicht damit eindrucksvoll den Stellenwert von Nirsevimab [11]. Auch in Deutschland wurde Nirsevimab routinemäßig zur RSV-Prophylaxe in der RSV-Saison 2024/2025 eingesetzt [12]. Im vorliegenden Verfahren besteht somit eine besondere Situation: Zusätzlich zu den randomisierten, kontrollierten Studien HARMONIE und MELODY, auf denen die Nutzenbewertung basiert, liegen zahlreiche Daten und Erkenntnisse aus dem klinischen Alltag vor, die die Studienergebnisse untermauern. Äußerst konsistente Ergebnisse aus randomisierten Studien und Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien weisen die Bedeutung von Nirsevimab für die Gesundheit von Kindern unter einem Jahr sowohl in klinischen Studien als auch in der Praxisrealität nach. Im Einklang mit den Erkenntnissen aus der Praxis hat auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung einen Zusatznutzen von Nirsevimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ vergeben. Das IQWiG berücksichtigt dabei die Studien MELODY und HARMONIE, die gesunde Früh- und Reifgeborene (MELODY: GA ab 35 Wochen, HARMONIE: GA ab 29 Wochen) unter einem Jahr vor bzw. während ihrer ersten RSV-Saison einschlossen, sowie deren meta-analytischer Zusammenfassung. Aufgrund von Vorteilen in den Morbiditätsendpunkten „RSV-bedingte LRTI“ und „Schwere RSV-bedingte LRTI“ bei einer gegenüber beobachtendem Abwarten	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vergleichbaren Sicherheit leitet das IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Sanofi begrüßt diese Einschätzung des IQWiG und die Tatsache, dass die Nutzenbewertung gemäß den Vorgaben und Methoden des IQWiG und des G-BA zu den gleichen Erkenntnissen wie z. B die Bewertung der Ständigen Impfkommission kommt und die Bedeutung von Nirsevimab bezogen auf RSV und die Auswirkungen einer schweren RSV-Infektion anerkennt. Allerdings sieht Sanofi, wie auch im Dossier dargelegt, aufgrund der Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen und der hervorragenden Studienlage (zwei große randomisierte, kontrollierte Studien und eine Meta-Analyse) weiterhin einen Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. Im Weiteren werden daher einige vom IQWiG aufgeworfene Aspekte zur Frage der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens sowie weitere Inhalte der Nutzenbewertung kommentiert bzw. adressiert.	
Ausmaß des Zusatznutzens Das IQWiG leitet für Nirsevimab als Prävention von RSV-bedingten LRTI bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, gegenüber beobachtendem Abwarten einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird als beträchtlich angesehen, da bei den beiden Endpunkten „RSV-bedingte LRTI“ und „Schwere RSV-bedingte LRTI“ der Kategorie Morbidität aus Sicht des IQWiG jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt.	In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich für Nirsevimab bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, auf Basis der positiven Effekte in den Endpunkten zur Morbidität – d.h. RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege und schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege – ein Zusatznutzen ableiten, der in seinem Ausmaß als beträchtlich eingestuft wird.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Während das IQWiG die RSV-bedingte LRTI in die Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ einordnet, handelt es sich gemäß der Nutzenbewertung bei der schweren RSV-bedingten LRTI um die Kategorie „schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen“. Für den zweitgenannten Endpunkt wäre daher auch die Vergabe eines erheblichen Zusatznutzens möglich gewesen, da die obere Grenze des KI des Risk Ratios (RR) bei jeder Auswertung wie im Methodenpapier gefordert unter 0,75 lag. Im vorliegenden Fall wird der geforderte Grenzwert mit 0,31 (Meta-Analyse des Auswertungszeitpunkts Tag 151) sogar sehr deutlich unterschritten. Das vom IQWiG für die Vergabe eines erheblichen Zusatznutzens geforderte Risiko des Symptoms von mindestens 5 % in einem der Studienarme [13] wird jedoch nicht erreicht. Es ist allerdings nicht nachvollziehbar, warum allein diese Tatsache zur Abwertung eines Zusatznutzens führen soll – insbesondere da das geforderte Effektmaß so deutlich unterschritten wird und eine Prophylaxe wie Nirsevimab eine besondere Fallkonstellation darstellt. Ein Basisrisiko von mindestens 5 % in einem der Studienarme sollte bei einer primärpräventiven Maßnahme wie der Prophylaxe mit Nirsevimab keine Anwendung finden. Bei der Zielpopulation handelt es sich um gesunde Kinder unter einem Jahr, die vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion geschützt werden müssen. Dieses Risiko besteht auch bei gesunden Kindern in einem Maße, dass die Ständige Impfkommission eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab bei allen Kindern während ihrer ersten RSV-Saison empfohlen hat [3], doch ist dieses Risiko nicht mit dem	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auftreten eines schweren / schwerwiegenden Symptoms bei einer bestehenden Erkrankung vergleichbar – bei einer primärpräventiven Maßnahme ist eine Verhinderung des Symptoms und nicht die Linderung eines bereits bestehenden Symptoms das Ziel. Abschließend sollte zudem berücksichtigt werden, dass selbst ein niedriges Risiko bei einer großen Anzahl an Betroffenen in hohe absolute Zahlen resultieren kann. Pro Jahr mussten zwischen 2019 und 2022 im Durchschnitt 18.295 Kinder aufgrund einer RSV-Infektion im Krankenhaus behandelt werden [14]. Aus den genannten Gründen sollte aus Sicht von Sanofi bei einer Prophylaxe nur die obere Grenze des KI des RR über das Ausmaß des Zusatznutzens entscheiden. Zusätzlich ist in Bezug auf die schwerwiegenden Symptome, worunter wie bereits aufgeführt der Endpunkt „Schwere RSV-bedingte LRTI“ fällt, anzumerken, dass die Anforderung für einen erheblichen Zusatznutzens gemäß G-BA erfüllt ist, wenn das zu bewertende Arzneimittel eine langfristige Freiheit von diesem Symptom gewährleistet [15]. Da durch die Immunisierung mit Nirsevimab die Kinder während ihrer ersten RSV-Saison vor einer schweren RSV-bedingten LRTI geschützt werden, was in diesem Fall die Vermeidung von Hospitalisierungen aufgrund einer RSV-Infektion bedeutet, wird das schwerwiegende Symptom nicht nur abgeschwächt, sondern genau diese langfristige Verhinderung gezeigt. Gemäß den Kriterien des G-BA aber auch der deutlichen Effektstärke in allen Auswertungen zu den Wirksamkeitsendpunkten zu Nirsevimab hält Sanofi einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten weiterhin für gerechtfertigt.	

Aussagesicherheit

Für die Nutzenbewertung von Nirsevimab in der Indikation Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, lagen die Studien MELODY und HARMONIE sowie deren aggregierte Meta-Analyse vor. Sanofi begrüßt, dass das IQWiG für die Ableitung des Zusatznutzens die Auswertungen der Gesamtpopulationen der beiden großen Studien und deren aggregierte Meta-Analyse berücksichtigt, da der Anteil der Kinder, die im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, bei beiden Studien deutlich unter 20 % liegt und daher eine Darstellung der Gesamtpopulation sachgerecht ist [13].

Obwohl der Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet wird, setzt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung aufgrund fehlender Angaben zur nutzenbewertungsrelevanten Population die Aussagesicherheit von Beleg auf Hinweis herab. Trotz der im Dossier aufgeführten Sensitivitätsanalyse, die nur Kinder mit einem GA ab 36 Wochen und ohne Trisomie 21 berücksichtigte und die konsistent zur Hauptanalyse die Vorteile von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten in den Wirksamkeitsendpunkten nachwies, bestünden Unsicherheiten: Der pauschale Ausschluss von Kindern mit einem GA von bis zu 35 Wochen, die zu Beginn der RSV-Saison älter als sechs Monate waren, sei nicht sachgerecht, da diese Kinder nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert werden, sodass die im Dossier dargelegte Sensitivitätsanalyse in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurde.

Die im Dossier dargestellte Sensitivitätsanalyse umfasste mit 91,2 % (HARMONIE) bzw. 94,8 % (MELODY) bereits einen Großteil der Kinder und bestätigte die Ergebnisse der Hauptanalyse. Die Vermutung, dass die

Bei metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Studien HARMONIE und MELODY ergibt sich jedoch – unter Berücksichtigung der dargelegten Unsicherheiten – in der Gesamtschau hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise ein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorteile von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten nur auf den positiven Effekten bei den Kindern mit einem erhöhten Risiko, die daher im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, zurückzuführen sind, konnte bereits mit der im Dossier gezeigten Sensitivitätsanalyse widerlegt werden. Die wenigen Kinder ohne Trisomie 21 und einem GA unter 36 Wochen, die bei dieser Analyse trotz ihres Alters von über sechs Monaten zu Beginn der RSV-Saison nicht berücksichtigt wurden, haben keinen Einfluss auf das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse: Unabhängig von der betrachteten Population zeigt sich ein Vorteil von Nirsevimab gegenüber beobachtenden Abwarten in den Wirksamkeitsendpunkten. Um den Bedenken des IQWiG bezüglich der Unsicherheiten Rechnung zu tragen, hat Sanofi eine zweite Sensitivitätsanalyse durchgeführt und die ausführlichen Ergebnisse im Anhang dieser Stellungnahme dargestellt. Diese Analyse umfasste alle in den Studien eingeschlossenen Kinder ohne Trisomie 21 und mit einem GA ab 36 Wochen oder mit einem GA unter 36 Wochen, sofern sie zum Zeitpunkt der Randomisierung älter als sechs Monate waren. In der zweiten Sensitivitätsanalyse wurden bei der Studie MELODY somit 95,1 % und bei der Studie HARMONIE 93,1 % der Gesamtpopulation berücksichtigt – der Unterschied bei der Anzahl zwischen der zweiten Sensitivitätsanalyse und der im Dossier dargestellten Sensitivitätsanalyse beträgt daher lediglich sieben (MELODY) bzw. 157 (HARMONIE) Kinder. Dementsprechend bestätigen die Ergebnisse der zweiten Sensitivitätsanalyse die Vorteile der Hauptanalyse und der im Dossier	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dargestellten Sensitivitätsanalyse: Unabhängig vom Auswertungszeitpunkt (innerhalb der RSV-Saison, bis Tag 151, bis Tag 361 bzw. Tag 366) reduziert Nirsevimab das Risiko für eine RSV-bedingte LRTI und eine schwere RSV-bedingte LRTI (RSV-bedingte Hospitalisierung) gegenüber beobachtendem Abwarten signifikant (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2). Um die Aussagesicherheit zu erhöhen, wurde diese zweite Sensitivitätsanalyse für die Studien HARMONIE und MELODY auch meta-analytisch zusammengefasst. Wie den Abbildungen im Anhang zu entnehmen ist, bestätigt diese Meta-Analyse sowohl die Ergebnisse der Einzelstudien als auch die Meta-Analyse, die für die Gesamtpopulation durchgeführt wurde. Beispielsweise wird das Risiko der schweren RSV-bedingten LRTI zum Zeitpunkt Tag 151 durch Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten um 81 % [95%-KI: 0,11; 0,32] gesenkt, wenn ausschließlich die aus Sicht des IQWiG nutzenbewertungsrelevante Population berücksichtigt wird (siehe Abbildung 2). Mit der in dieser Stellungnahme nachgereichten Sensitivitätsanalyse können die in der Nutzenbewertung des IQWiG vorgebrachten Unsicherheiten ausgeräumt werden: Bei einer zweiten Sensitivitätsanalyse bei den Studien HARMONIE und MELODY, die die gesamte nutzenbewertungsrelevante Population einschloss, sowie deren meta-analytischen Zusammenfassung zeigten sich die Vorteile von Nirsevimab gegenüber beobachtetem Abwarten sowohl innerhalb der RSV-Saison als auch zu den vom IQWiG herangezogenen Zeitpunkten Tag 151 und Tag 361 bzw. Tag 366 bei den Wirksamkeitsendpunkten „RSV-bedingte LRTI“ und „Schwere RSV-bedingte LRTI“. Aufgrund der	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nachgereichten Analysen ist daher die Aussagesicherheit als Beleg einzustufen.	
Auswertungszeitpunkte Eine Immunisierung mit Nirsevimab vor bzw. während der RSV-Saison dient der Verhinderung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion während einer RSV-Saison, die in Deutschland im Normalfall fünf Monate (z. B. von Oktober/November bis Februar/März) andauert. Aufgrund einer Dauer des Schutzes von Nirsevimab von mindestens fünf bis sechs Monaten [1] ist ein auch vor bzw. zu Beginn der RSV-Saison immunisiertes Kind während der gesamten Phase mit dem höchsten Risiko, sich mit RSV zu infizieren, vor einem schweren Verlauf der Infektion geschützt. Ein ausreichender Schutz nach diesem Zeitraum und somit außerhalb der RSV-Saison ist nicht sichergestellt, aber aufgrund des allgemein niedrigen Risikos einer Infektion außerhalb der Saison auch nicht notwendig und entsprechend nicht das Ziel der RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab. Das IQWiG berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung trotz dieses Sachverhalts neben den Ereignissen innerhalb der ersten 150 Tage nach der Immunisierung mit Nirsevimab auch den Beobachtungszeitraum von 360 (MELODY) bzw. 365 Tagen (HARMONIE), da diese Zeiträume den höchsten Informationsgehalt böten. Neben der Tatsache, dass die Berücksichtigung aller Ereignisse innerhalb eines Jahres nicht nur Ereignisse außerhalb des Anwendungsgebiets („Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-	Für die Studie HARMONIE liegen Auswertungen zu verschiedenen Auswertungszeitpunkten (Stichtag des Datenschnitts vom 28. Februar 2023, Tag 151 und Tag 366) für die Endpunktkategorie Morbidität vor, die jeweils Limitationen aufweisen. Die Auswertung zum Stichtag des Datenschnitts, den der pharmazeutische Unternehmer als Ende der RSV-Saison bezeichnet, deckt nur einen Beobachtungszeitraum von im Mittel ca. 2 Monaten ab, da der Großteil der Kinder während der RSV-Saison eingeschlossen wurde und somit bis zum Datenschnitt nur für eine relativ kurze Zeit unter Beobachtung stand. Dieser Auswertungszeitpunkt wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die Studie MELODY liegen Ergebnisse zu den Auswertungszeitpunkten zu Tag 151 und Tag 361 vor. In der Studie MELODY erfassen die Auswertungen zu Tag 151 vor allem RSV-Infektionen innerhalb der vom pharmazeutischen Unternehmer definierten RSV-Saison. Die Auswertung zu Tag 361 zeigt jedoch, dass auch außerhalb dieses Zeitraums relevante Infektionen auftreten, sodass sich durch Berücksichtigung dieses Auswertungszeitpunktes ein umfassenderes Bild des Infektionsgeschehens bietet. Für die Nutzenbewertung werden daher die Auswertungszeitpunkte zu Tag 151 und zu Tag 361 bzw. 366 für die Morbiditätsendpunkte der Studien HARMONIE und MELODY in jeweils einer Metaanalyse zusammengefasst, und bei den Nebenwirkungen die Daten zu Tag 361 bzw. 366.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Saison“ [1]) mitzählt, ist auch ein Einschluss von Ereignissen, die innerhalb der zweiten RSV-Saison der Kinder auftraten, nicht auszuschließen. Da die Gabe von Nirsevimab einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während der ersten RSV-Saison verhindern soll, ist eine wie im Dossier dargestellte Einschränkung des Beobachtungszeitraums bei den Morbiditätsendpunkte auf alle Ereignisse, die innerhalb der ersten RSV-Saison auftreten, aus Sicht von Sanofi im Einklang mit dem Anwendungsgebiet und die sachgerechte Auswertung. Bei der Studie MELODY entspricht dies einem Beobachtungszeitraum von 150 Tagen, da die Kinder vor der RSV-Saison in die Studie eingeschlossen worden sind und die 150 Tage die fünfmonatige RSV-Saison adäquat abbilden. Bei der Studie HARMONIE ist aufgrund des Studieneinschlusses vor und während der RSV-Saison die Berücksichtigung der Ereignisse von Tag 1 bis zum Data Cut Off der primären Analyse ein sachgerechter Beobachtungszeitraum, da bis zum Data Cut Off der primären Analyse nachgewiesen die RSV-Saison in den beteiligten Ländern Deutschland, Frankreich und dem Vereinigten Königreich beendet war. Eine zusätzliche Analyse mit einem Auswertungszeitraum von 150 Tagen bei der Studie HARMONIE ist zur Vergleichbarkeit der beiden Studien sinnvoll. Abschließend weichen die in der Nutzenbewertung herangezogenen Auswertungszeiträume für die Morbiditätsendpunkte von den im Dossier dargestellten und aus Sicht von Sanofi sachgerechten Zeiträumen ab. Allerdings bestätigen die unterschiedlichen	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auswertungszeitpunkte die Robustheit der Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten: Ein signifikanter Unterschied von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten besteht sowohl bezüglich der Anzahl an RSV-bedingten LRTI als auch an schweren RSV-bedingten LRTI zu jedem Zeitpunkt. Auch das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Fazit: „Insgesamt ist anzumerken, dass die Effektschätzungen in den Endpunkten zur Morbidität über die 3 oben beschriebenen Auswertungszeitpunkte hinweg konsistent sind und die Auswahl der Auswertungszeitpunkte somit keinen Einfluss auf das Fazit der Nutzenbewertung hat“ [16]. Aus logischen Gründen sollte jedoch von einer Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte nach Tag 151 abgesehen werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.28 Zeilen 1–5 nach Tab. + Tab. Zeile 11 I.38 Absatz spez. UEs I.42 Angabe n in	Anmerkung: Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung aus, dass bei der Studie HARMONIE die nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (UE) gemäß Studienprotokoll nur für 30 Tage nach der Gabe von Nirsevimab nachbeobachtet worden sein und dass aufgrund der verkürzten Beobachtungsdauer die Auswahl der spezifischen UE nur auf Basis der Studie MELODY erfolgte. Die Gesamtrate der UE wird in Tabelle 13 für beide Studien zwar dargestellt, doch ist bei der Studie HARMONIE ein Hinweis auf die verkürzte Beobachtungsdauer der nichtschwerwiegenden UE enthalten. Sanofi möchte anmerken, dass die Formulierung an dieser spezifischen Stelle des Studienprotokolls etwas unsauber ist. Grundsätzlich liegen Erhebungen zu UE bis Tag 366 vor, was sich auch in den entsprechenden Tabellen des Studienberichts widerspiegelt. Auch im Dossier werden alle UE unabhängig vom Schweregrad für 365 Tage dargestellt. Der Endpunkt „Jegliche UE“ (Gesamtrate und	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 13	nach System Organ Class und Preferred Term) umfasst dabei wie gefordert alle UE unabhängig vom Schweregrad. Vorgeschlagene Änderung: An den betreffenden Stellen sollten die Hinweise auf die verkürzte Beobachtungsdauer entfernt und die Aussagen bezüglich jeglicher/spezifischer UE für die Studie HARMONIE basierend auf den Aussagen zur Studie MELODY angepasst werden. Beispiele: In der Tabelle 8 (Seite I.28) werden unter „Nebenwirkungen“ bei der Studie HARMONIE die Kategorien zusammengeführt, sodass es heißt „alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen“. In der Tabelle 13 (Seite I.42) unter „UEs (ergänzend dargestellt)“ wird die Fußnote k entfernt und stattdessen „(Tag 366)“ hinter der Studienbezeichnung „HARMONIE“ ergänzt.	

Literaturverzeichnis

- I. 1. Sanofi Winthrop Industrie (2022): Beyfortus® 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Beyfortus® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: April 2025 [Zugriff: 05.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- II. 2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Nirsevimab (Sekundärprophylaxe von RSV-Infektionen, Kinder während ihrer 1. RSV-Saison). [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6773/2024-08-15_AM-RL-XII_Nirsevimab_D-1044_BAnz.pdf.
- III. 3. Robert Koch-Institut (RKI) (2024): Epidemiologisches Bulletin, STIKO: Prophylaxe von RSV-Erkrankungen mit Nirsevimab bei Neugeborenen und Säuglingen. [Zugriff: 18.06.2025]. URL: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2024/26_24.pdf?blob=publicationFile&v=3.
- IV. 4. Bundesamt für Justiz (2024): Bundesgesetzblatt Teil 1, Verordnung zum Anspruch auf Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe gegen Respiratorische Synzytial Viren (RSV-Prophylaxeverordnung). [Zugriff: 18.06.2025]. URL: <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2024/278/VO.html>.
- V. 5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Nirsevimab - Prophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison (abweichend dem Therapiehinweis in Arzneimittel-Richtlinie Anlage IV) 2024-09-A-013.
- VI. 6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. [Zugriff: 18.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-957/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2024-10-15.pdf.
- VII. 7. Haute Autorité de Santé (HAS) (2023): Summary: nirsevimab BEYFORTUS 50 and 100 mg, solution for injection in pre-filled syringe. Initial inclusion. Original French opinion adopted by the Transparency Committee on 19 July 2023. [Zugriff: 05.02.2025]. URL: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-11/beyfortus_19072023_summary_ct20356_en.pdf.
- VIII. 8. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks O, Sanchez PJ, et al. (2023): Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep; 72(34):920–5.
- IX. 9. Ministerium für Gesundheit (Luxemburg) (2023): Neue Impfung zum Schutz gegen Bronchiolitis für Säuglinge und Kleinkinder. [Zugriff: 05.02.2025]. URL: https://gouvernement.lu/de/actualites/toutes_actualites/communiqués/2023/09-septembre/22-immunisation-bronchiolite-nourrissons.html.
- X. 10. Sánchez Luna M, Fernández Colomer B, Couce Pico ML (2023): Recommendations of the Spanish Society of Neonatology for the prevention of severe respiratory syncytial virus infections with nirsevimab, for the 2023-2024 season. Anales de Pediatría; 99(4):264–5.
- XI. 11. Sumsuzzman DM, Wang Z, Langley JM, Moghadas SM (2025): Real-world effectiveness of nirsevimab against respiratory syncytial virus disease in infants: a systematic review and meta-analysis. Lancet Child Adolesc Health; 9(6):393–403.

- XII. 12. Hagemann C, Kempinski S, Gröschel C, Terhardt M. Vakzimeter RSV: In-season monitoring of nirsevimab immunization rates in Germany in the first season after general vaccination recommendation. 43rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); Bucharest, Romania 2025.
- XIII. 13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 18.06.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
- XIV. 14. Wick M, Poshtiban A, Kramer R, Bangert M, Lange M, Wetzke M, et al. (2023): Inpatient burden of respiratory syncytial virus in children ≤ 2 years of age in Germany: A retrospective analysis of nationwide hospitalization data, 2019-2022. Influenza Other Respir Viruses; 17(11):e13211.
- XV. 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Ergebnisse der Nutzenbewertung – Kategorien des Zusatznutzens. [Zugriff: 09.06.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/zusatznutzen/>.
- XVI. 16. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Nirsevimab (Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 02.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8536/2025-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nirsevimab_D-1176.pdf.
- XVII. 17. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2025): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nirsevimab (Beyfortus®). [Zugriff: 13.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8535/2025_02_18_Modul4C_Nirsevimab.pdf.

Anhang

Mit der vorliegenden Stellungnahme werden die Ergebnisse einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse der Studien MELODY und HARMONIE sowie deren meta-analytische Zusammenfassung eingereicht. Diese Sensitivitätsanalyse für die Wirksamkeitsendpunkte „RSV-bedingte LRTI“ (nur bei der Studie MELODY), „Schwere RSV-bedingte LRTI“ und „Sehr schwere RSV-bedingte LRTI“ wurde basierend auf der Intention-To-Treat-Population der Studie durchgeführt, wobei nur Kinder ohne Trisomie 21 und entweder einem GA ab 36 Wochen oder einem GA bis 35 Wochen im Alter von über sechs Monaten zum Zeitpunkt der Randomisierung berücksichtigt wurden. Während die nachfolgenden Tabellen die Ergebnisse der beiden Studien MELODY und HARMONIE zu den Zeitpunkten „innerhalb der RSV-Saison“ (nur bei der Studie HARMONIE, gleichbedeutend mit einem Zeitraum bis zum Data Cut Off der primären Analyse am 28.02.2023), Tag 151 und Tag 361 (MELODY) bzw. Tag 366 (HARMONIE) beinhalten, stellen die Abbildungen die Forrest Plots zu den Effektschätzern Risk Ratio, Odds Ratio und Risikodifferenz der aggregierten Meta-Analyse dar.

Tabelle 1: Ergebnisse für RSV-bedingte LRTI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
MELODY – Tag 151				
Nirsevimab	1905	19 (1,0)	0,182 [0,107; 0,309]	< 0,0001
Placebo	958	51 (5,3)	0,171 [0,101; 0,292] -4,32 [-6,07; -2,58]	< 0,0001 < 0,0001
MELODY – Tag 361				
Nirsevimab	1905	34 (1,8)	0,263 [0,173; 0,401]	< 0,0001
Placebo	958	63 (6,6)	0,245 [0,160; 0,376] -5,47 [-7,53; -3,41]	< 0,0001 < 0,0001
In der Analyse wurden alle Kinder der Intention-to-treat-Population der Studie MELODY berücksichtigt, die keine Trisomie 21 vorwiesen und dabei ein Gestationsalter ab 36 Wochen hatten oder bei einem Gestationsalter von 35 Wochen zum Zeitpunkt der Randomisierung älter als sechs Monate waren. Die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer sind Tabelle 22 in Modul 4C zu entnehmen [17]. KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl aller Kinder mit Imputation; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio				

Tabelle 2: Ergebnisse für schwere RSV-bedingte LRTI (RSV-bedingte Hospitalisierung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
MELODY – Tag 151				
Nirsevimab	1905	8 (0,4)	0,208 [0,091; 0,475]	0,0002
Placebo	958	19 (2,0)	0,204 [0,089; 0,467] -0,81 [-1,59; -0,03]	0,0002 0,0417
MELODY – Tag 361				
Nirsevimab	1905	10 (0,5)	0,235 [0,110; 0,499]	0,0002
Placebo	958	21 (2,2)	0,230 [0,108; 0,491] -1,05 [-1,99; -0,12]	0,0001 0,0265
HARMONIE – Innerhalb der RSV-Saison				
Nirsevimab	3761	9 (0,2)	0,16 [0,078; 0,319]	< 0,0001
Keine Intervention	3741	52 (1,4)	0,15 [0,075; 0,312] -0,97 [-1,449; -0,485]	< 0,0001 < 0,0001
HARMONIE – Tag 151				
Nirsevimab	3761	10 (0,3)	0,18 [0,090; 0,348]	< 0,0001
Keine Intervention	3741	55 (1,5)	0,17 [0,089; 0,343] -1,06 [-1,552; -0,560]	< 0,0001 < 0,0001
HARMONIE – Tag 366				
Nirsevimab	3761	37 (1,0)	0,45 [0,305; 0,665]	< 0,0001
Keine Intervention	3741	80 (2,1)	0,44 [0,300; 0,658] -1,06 [-1,646; -0,471]	< 0,0001 0,0004
In der Analyse wurden alle Kinder der Intention-to-treat-Population der Studien MELODY bzw. HARMONIE berücksichtigt, die keine Trisomie 21 vorwiesen und dabei ein Gestationsalter ab 36 Wochen hatten oder bei einem Gestationsalter bis 35 Wochen zum Zeitpunkt der Randomisierung älter als sechs Monate waren. Die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer sind Tabelle 24 in Modul 4C zu entnehmen [17]. KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl aller Kinder mit Imputation; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus				

Tabelle 3: Ergebnisse für sehr schwere RSV-bedingte LRTI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert
MELODY – Tag 151				
Nirsevimab	1905	7 (0,4)	0,217 [0,089; 0,527]	0,0007
Placebo	958	16 (1,7)	0,213 [0,087; 0,520] -0,73 [-1,45; 0,00]	0,0007 0,0490
MELODY – Tag 361				
Nirsevimab	1905	9 (0,5)	0,262 [0,116; 0,588]	0,0012
Placebo	958	17 (1,8)	0,258 [0,114; 0,581] -0,86 [-1,68; -0,04]	0,0011 0,0399
HARMONIE – Innerhalb der RSV-Saison				
Nirsevimab	3761	4 (0,1)	0,29 [0,093; 0,875]	0,0282
Keine Intervention	3741	13 (0,3)	0,28 [0,092; 0,871] -0,30 [-0,621; 0,023]	0,0278 0,0683
HARMONIE – Tag 151				
Nirsevimab	3761	5 (0,1)	0,31 [0,113; 0,846]	0,0222
Keine Intervention	3741	16 (0,4)	0,31 [0,113; 0,843] -0,41 [-0,756; -0,056]	0,0219 0,0232
HARMONIE – Tag 366				
Nirsevimab	3761	13 (0,3)	0,56 [0,282; 1,098]	0,0902
Keine Intervention	3741	23 (0,6)	0,55 [0,280; 1,097] -0,31 [-0,654; 0,041]	0,0911 0,0835
In der Analyse wurden alle Kinder der Intention-to-treat-Population der Studien MELODY bzw. HARMONIE berücksichtigt, die keine Trisomie 21 vorwiesen und dabei ein Gestationsalter ab 36 Wochen hatten oder bei einem Gestationsalter bis 35 Wochen zum Zeitpunkt der Randomisierung älter als sechs Monate waren. Die Details zur Operationalisierung, Responder-Analyse und zur Berechnung der Effektschätzer sind Tabelle 26 in Modul 4C zu entnehmen [17]. KI: Konfidenzintervall; m: Anzahl aller Kinder mit Imputation; N: Anzahl aller berücksichtigten Kinder; n: Anzahl aller Kinder mit einem Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus				

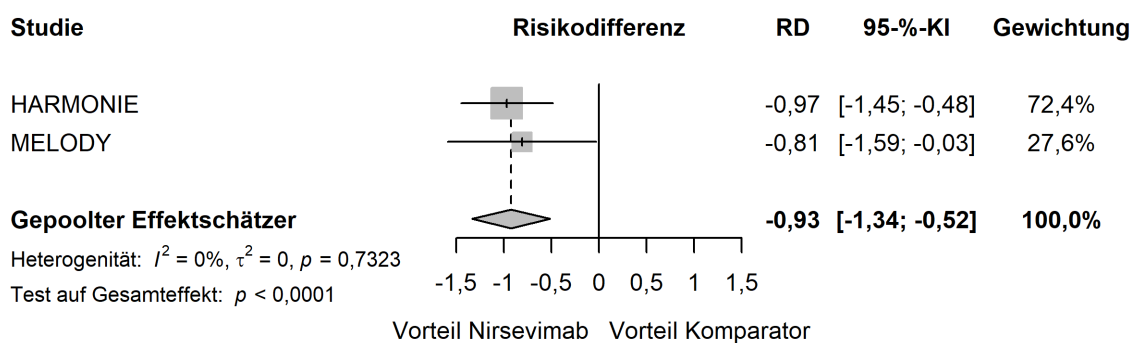
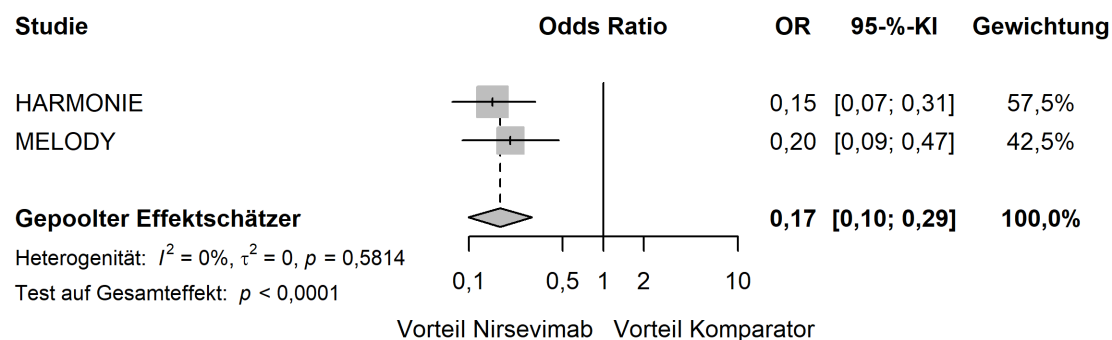
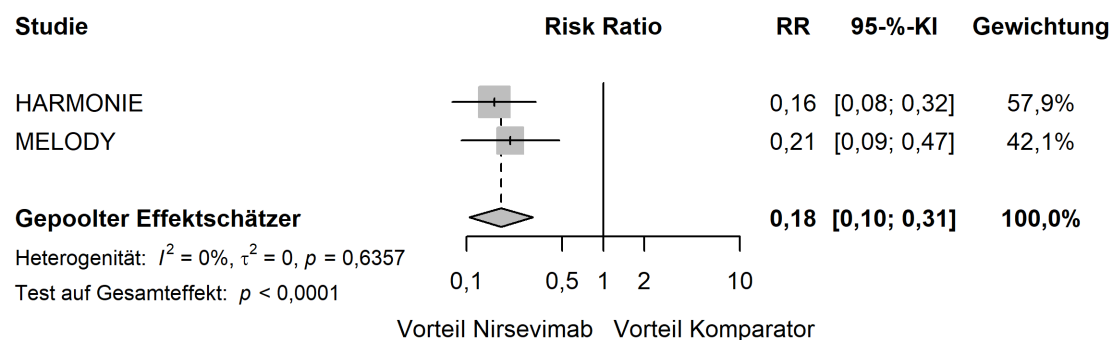


Abbildung 1: Meta-Analyse für schwere RSV-bedingte LRTI (RSV-bedingte Hospitalisierung) in den Studien MELODY und HARMONIE innerhalb der RSV-Saison (MELODY: Tag 151; HARMONIE: Data Cut off der primären Analyse am 23.02.2023); Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

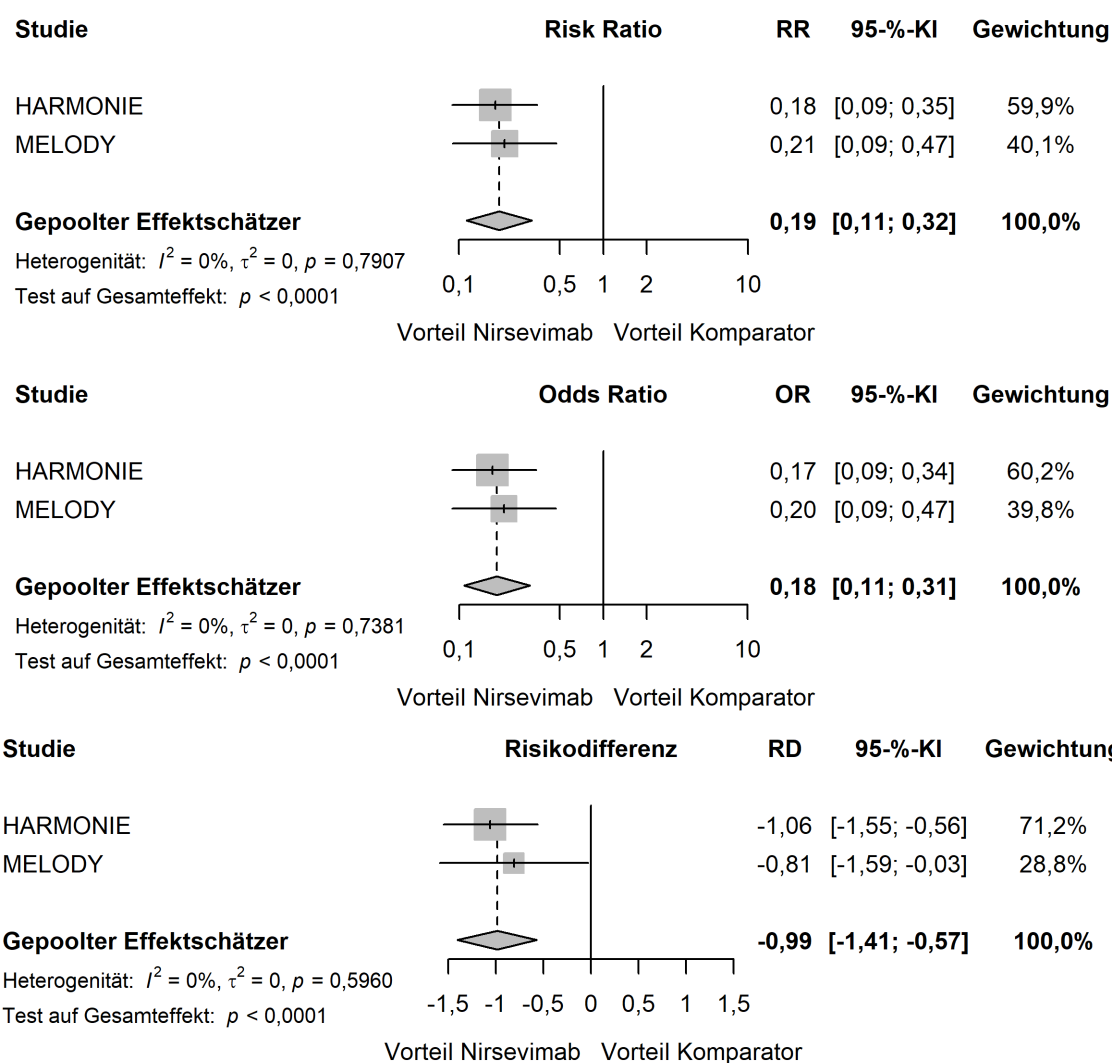


Abbildung 2: Meta-Analyse für schwere RSV-bedingte LRTI (RSV-bedingte Hospitalisierung) in den Studien MELODY und HARMONIE bis Tag 151; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

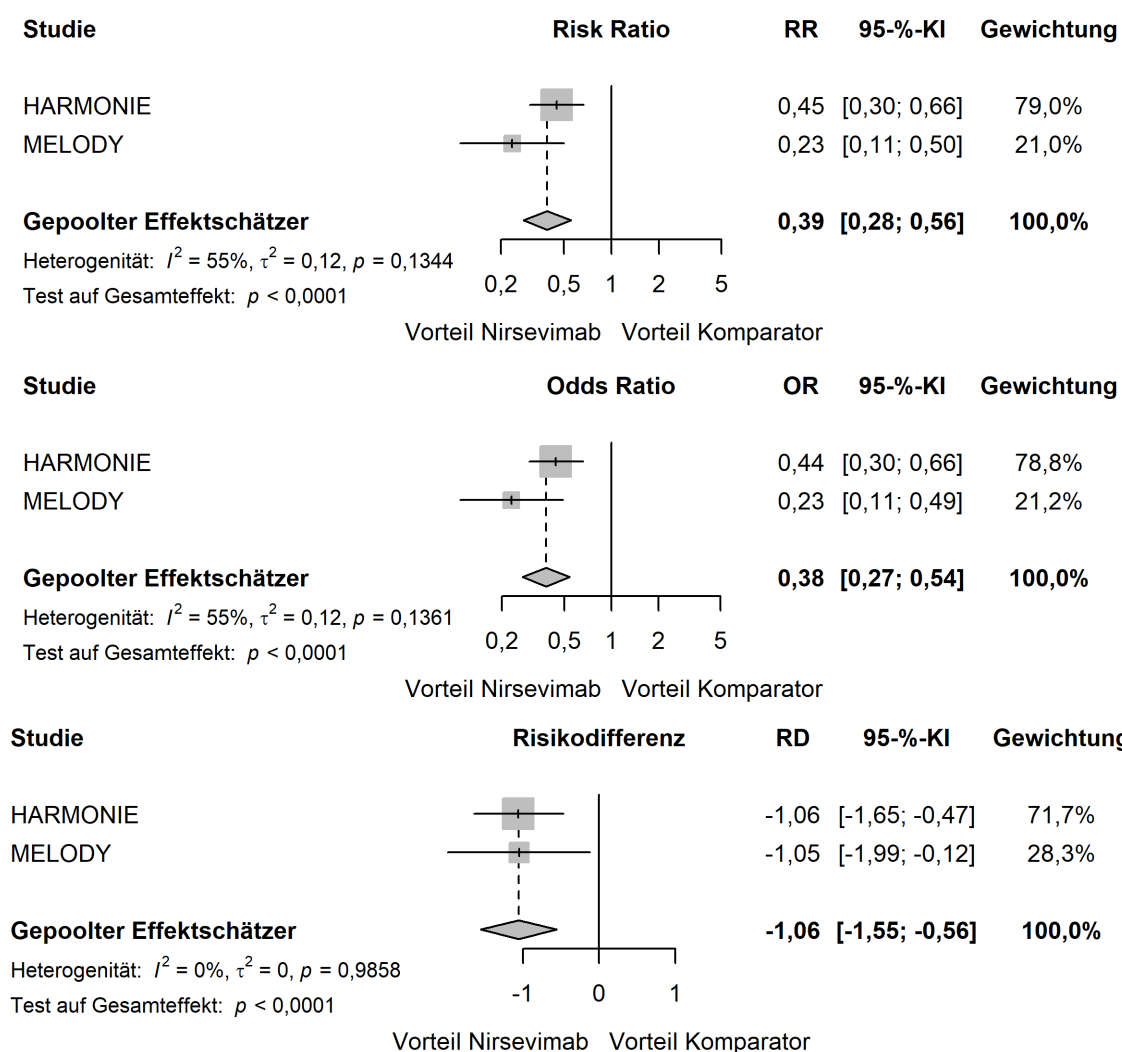


Abbildung 3: Meta-Analyse für schwere RSV-bedingte LRTI (RSV-bedingte Hospitalisierung) in den Studien MELODY und HARMONIE bis Tag 361 (MELODY) bzw. Tag 366 (HARMONIE); Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

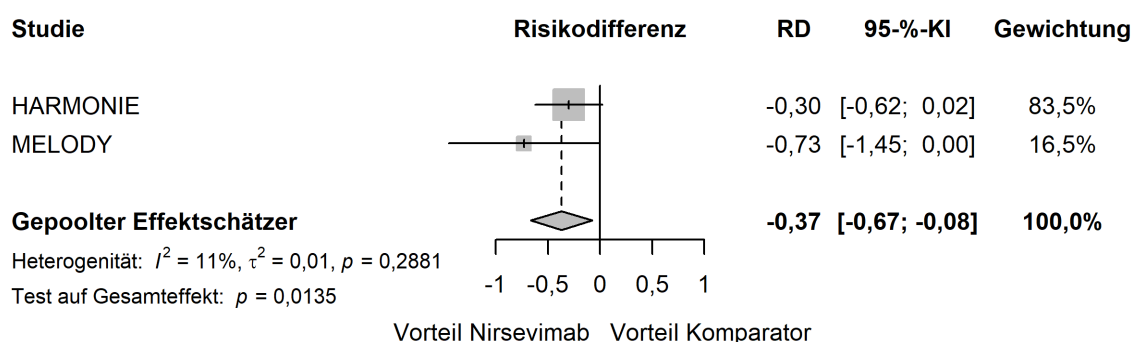
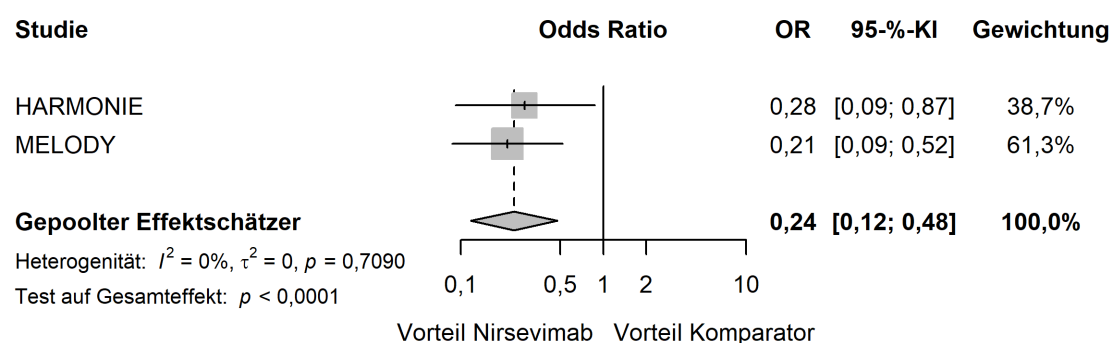
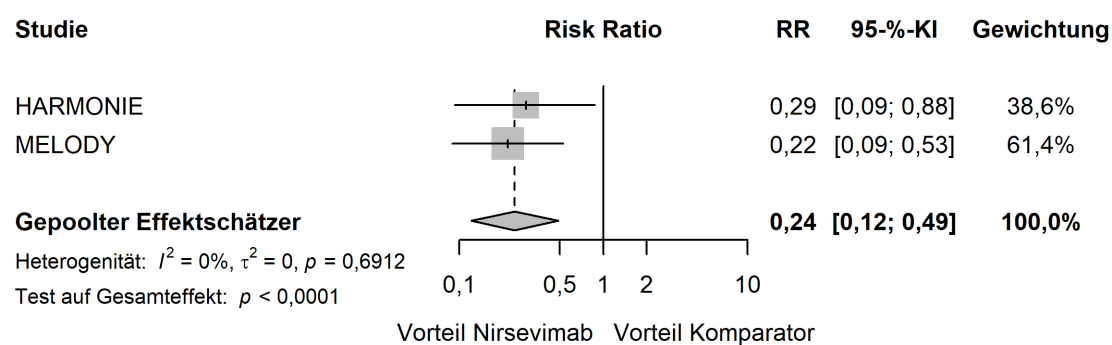


Abbildung 4: Meta-Analyse für sehr schwere RSV-bedingte LRTI in den Studien MELODY und HARMONIE innerhalb der RSV-Saison (MELODY: Tag 151; HARMONIE: Data Cut off der primären Analyse am 23.02.2023); Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

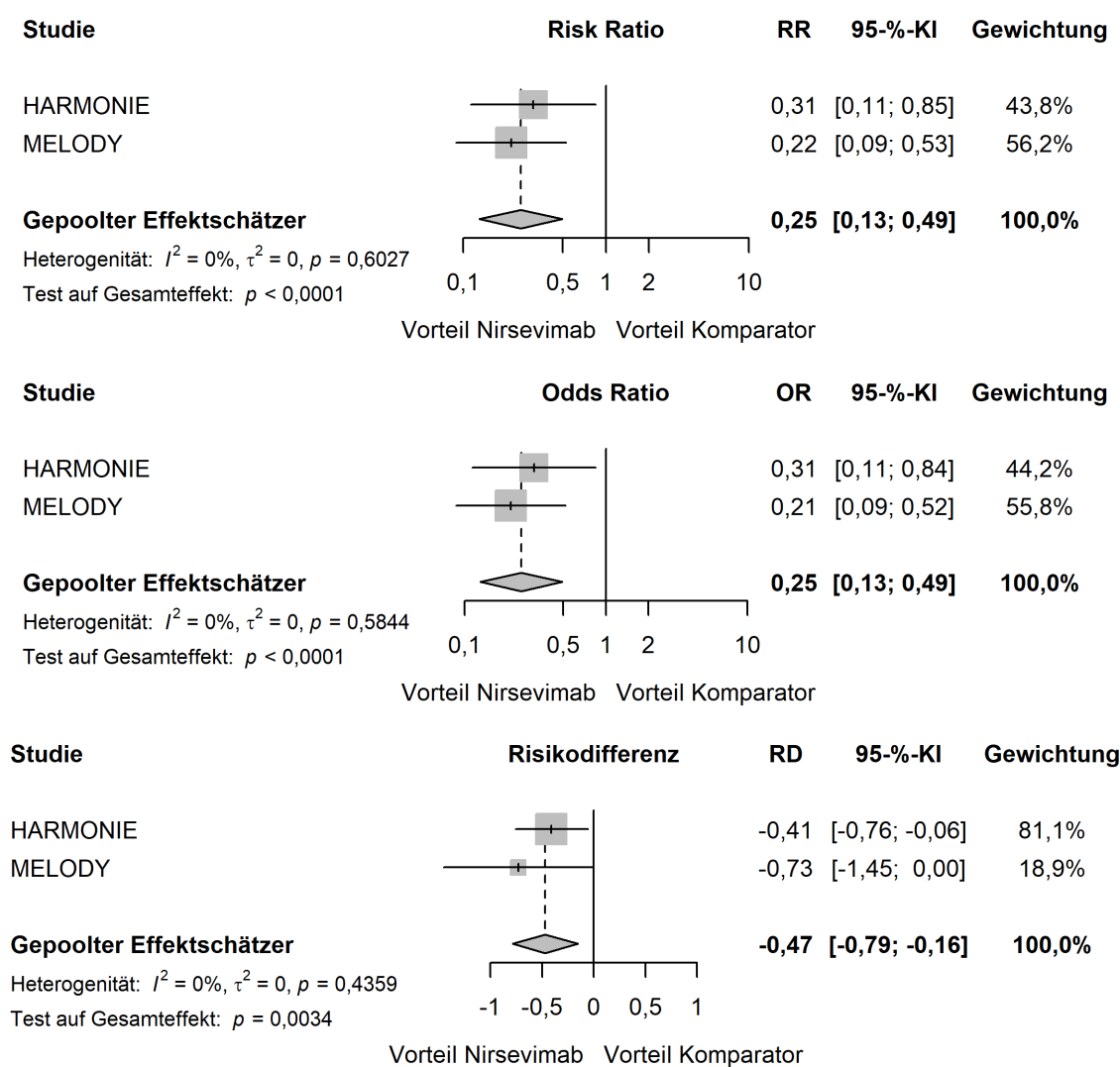


Abbildung 5: Meta-Analyse für sehr schwere RSV-bedingte LRTI in den Studien MELODY und HARMONIE bis Tag 151; Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

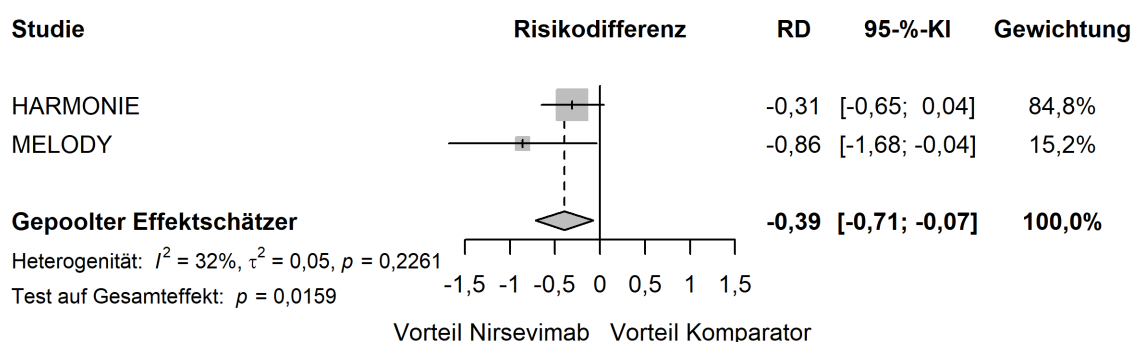
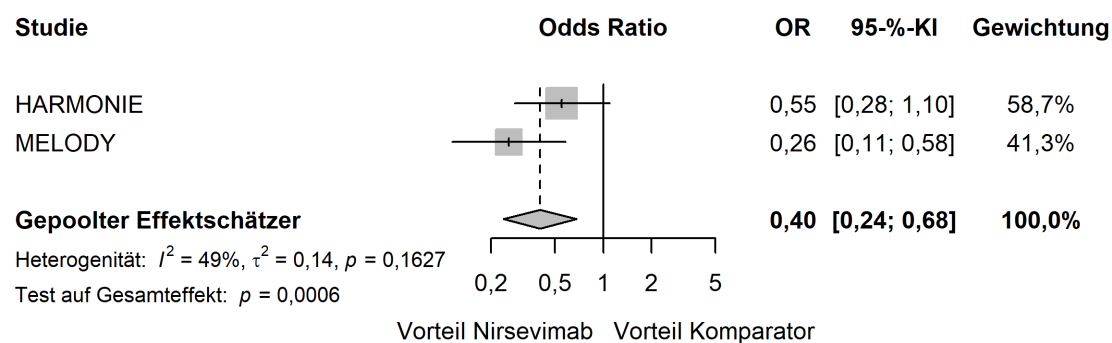
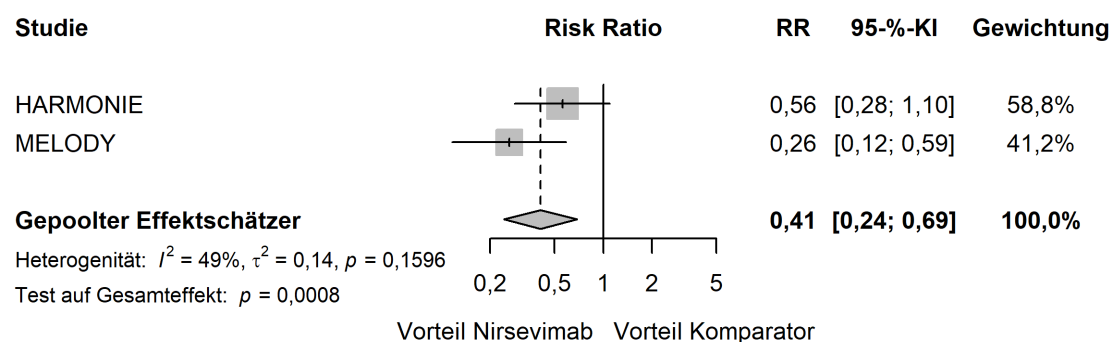


Abbildung 6: Meta-Analyse für sehr schwere RSV-bedingte LRTI in den Studien MELODY und HARMONIE bis Tag 361 (MELODY) bzw. Tag 366 (HARMONIE); Nirsevimab versus Placebo (MELODY) bzw. keine Intervention (HARMONIE)

5.2 Stellungnahme Prof. Dr. Christian F. Poets, Abt. Neonatologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Tübingen

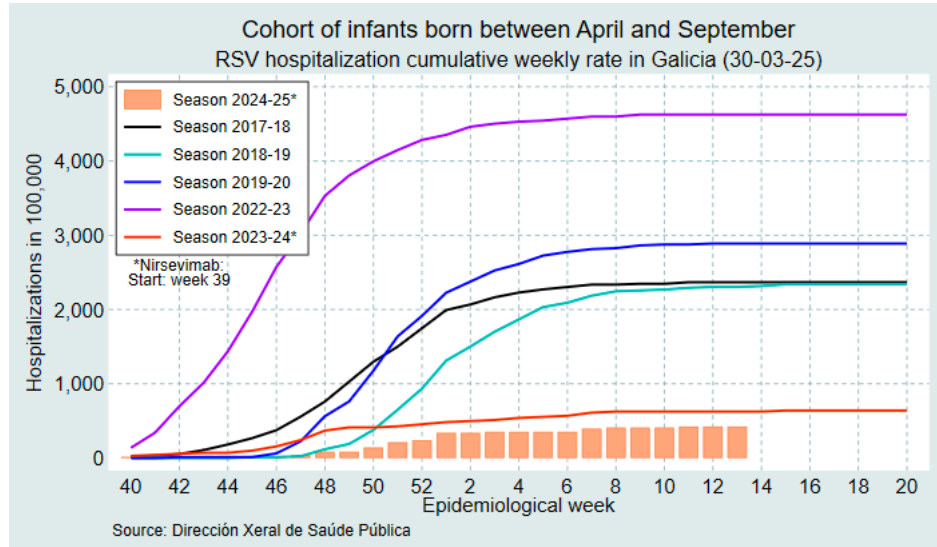
Datum	10.06.2025
Stellungnahme zu	Nirsevimab (Beyfortus®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. Christian F. Poets Ärztlicher Direktor Universität Tübingen Abt. Neonatologie Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Calwerstraße 7 72076 Tübingen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian F. Poets, Universität Tübingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme im Nutzenbewertungsverfahren zur Zulassung von Nirsevimab zur Prävention der RSV-Infektion im Säuglingsalter Durch RS-Viren ausgelöste Erkrankungen der unteren Atemwege stellen eine große Bedrohung für (ehemalige) Frühgeborene dar. Sie verursache nicht nur ausgeprägte Verengungen der kleinen Atemwege (Bronchiolitis) sondern auch Pneumonien und vor allem lang anhaltende Apnoen, die lebensbedrohlich sein können. Seit vielen Jahren ist für die am stärksten gefährdete Gruppe der extrem unreifen Frühgeborenen mit chronischer Lungenerkrankung des Frühgeborenen (auch bronchopulmonale Dysplasie, BPD, genannt) Palivizumab als monoklonaler Antikörper zugelassen, muss aber während der RS-Saison von Oktober bis März 1x monatlich appliziert werden, was für die betroffenen Familien belastend und für die Krankenversicherung teuer ist. Vor allem aber ist die Gruppe der Frühgeborenen, die davon bislang profitieren konnten, zu klein, um die epidemiologische Verbreitung der RSV-Infektion zu beeinflussen. Mit der Zulassung von Nirsevimab ist die Situation deutlich anders geworden. Dadurch, dass diese Substanz nur 1x pro Saison appliziert werden muss und eine Zulassung für alle Säuglinge besteht, konnte einerseits die Akzeptanz seitens der Familien deutlich verbessert werden und außerdem die epidemiologische Lage bzgl. RSV-Infektionsraten im Säuglingsalter insgesamt drastisch reduziert werden.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
So zeigte eine Erhebung in der Region Galizien (Spanien), dass es dort bereits im 1. Jahr nach Zulassung im Herbst 2023 zu einer sehr guten Akzeptanz in der Bevölkerung kam (92%) und infolgedessen zu einem Rückgang der Zahl der Säuglinge mit RSV-assoziierten Erkrankungen der unteren Atemwege um 82% (95%-Confidenzintervall [CI] 66-90%); schwere Erkrankungen mit zusätzlichem Sauerstoff- oder Beatmungsbedarf nahmen sogar um 87% ab (95% CI 68-92%). Schwere unerwünschte Ereignisse wurden nicht berichtet. Einen Vergleich der Krankenhausaufnahmeraten von 2017 bis 2024/15 in der Region Galizien zeigt Abb. 1.	



Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian F. Poets, Universität Tübingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Quelle: Dirección Xeral de Saúde Pública. Follow-up report on immunization with Nirsevimab in Galicia. Santiago de Compostela, 1.4.2025 Auch in der eigenen Klinik kam es zu einer deutlich spürbaren Entlastung vor allem der pädiatrischen Intensivstation: wurden dort in der Saison 2022/23 bzw. 2023/24 (jeweils Oktober bis März) 123 bzw. 112 Säuglinge mit RSV aufgenommen, davon 17 bzw. 13 auf die Intensivstation, waren es in der Saison 2024/25 nur noch 37; davon musste kein Kind intensivmedizinisch behandelt werden. In einem Setting, wo Intensivbetten sehr nachgefragt sind und häufig dringend notwendige Operationen verschoben werden müssen, weil kein Intensivbett verfügbar ist, stellte diese Entlastung der Situation durch die Einführung von Nirsevimab eine nicht zu unterschätzende Verbesserung der Versorgungslage für die intensivbehandlungspflichtige Kinder insgesamt in der Region dar. In einer aktuellen Meta-Analyse wurden alle bis zum 25.2.2025 publizierten Studien zu den Auswirkungen von Immunisierungsprogrammen mit Nirsevimab ausgewertet. Insgesamt gingen 32 Kohorten- bzw. kontrollierte Studien mit zusammen 48303 Säuglingen, die Nirsevimab erhalten hatten und 1049 Kontrollkindern in die Auswertung ein. Dabei betrug die Zahl der Kinder mit einer RSV-bedingten Aufnahme auf eine Intensivstation 176 von 79.545 (0,22%) in der Nirsevimab-Gruppe und 618 von 48023 (1,29%) in der Kontrollgruppe – eine Abnahme um 81% (95% CI 0,12-0,29) 1. Zudem belegen auch aktuelle Studien aus Italien und den Niederlanden die	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian F. Poets, Universität Tübingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kostenwirksamkeit einer Immunisierung aller Säuglinge mit Nirsevimab^{2,3}. Aus den vorgenannten eigenen Erfahrungen und den aktuellen Daten aus mehreren europäischen Ländern halte ich die Beibehaltung einer generellen Verfügbarkeit und Finanzierung von Nirsevimab für absolut geboten. Allein bzgl. der Preisgestaltung seitens des Herstellers wären vielleicht weitere Verhandlungen sinnvoll. Für Deutschland wurde der Preis zwar schon von 1350,03 Euro auf 453,83 Euro gesenkt, aber angesichts dessen, dass ein ähnlich lang wirksamer, nur aktuell noch nicht zugelassener monoklonaler Antikörper, der ca. \$4/Dosis kosten soll 4 muß schon die Frage erlaubt sein, ob nicht auch bei der Preisgestaltung von Nirsevimab noch deutlich Luft nach unten besteht.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian F. Poets, Universität Tübingen

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

Literaturverzeichnis

1. Sumsuzzman DM, Wang Z, Langley JM, Moghadas SM. Real-world effectiveness of nirsevimab against respiratory syncytial virus disease in infants: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. Jun 2025;9(6):393-403. doi:10.1016/S2352-4642(25)00093-8
2. Bini C, Marcellusi A, Cazzato D, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus among Italian Infants. *Clin Drug Investig*. Jun 2025;45(6):347-361. doi:10.1007/s40261-025-01437-8
3. Zeevat F, van der Pol S, Kieffer A, Postma MJ, Boersma C. Cost-Effectiveness Analysis of Nirsevimab for Preventing Respiratory Syncytial Virus-Related Lower Respiratory Tract Disease in Dutch Infants: An Analysis Including All-Infant Protection. *Pharmacoeconomics*. May 2025;43(5):569-582. doi:10.1007/s40273-025-01469-0
4. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis*. Jan 2023;23(1):e2-e21. doi:10.1016/S1473-3099(22)00291-2

5.3 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	23. Juni 2025
Stellungnahme zu	Nirsevimab (Beyfortus®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
keine	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.26 Z. 13ff	<u>„Der pauschale Ausschluss von Kindern mit einem Gestationsalter unter 36 Schwangerschaftswochen ist nicht adäquat“</u> „Dennoch umfassen die Gesamtpopulationen der Studien HARMONIE und MELODY Kinder mit einer Indikation zur Sekundärprophylaxe. So wurden in beide Studien zu einem geringen Anteil (siehe Tabelle 9) Kinder mit Trisomie 21 eingeschlossen. Zudem sind auch Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden, enthalten. Daher legt der pU in Modul 4 C Analysen vor, aus denen er diejenigen Kinder ausschließt, für die aus seiner Sicht eine Indikation für eine Sekundärprophylaxe besteht. Dies sind zum einen Kinder mit Trisomie 21 und zum anderen Kinder mit einem Gestationsalter unter 36 Schwangerschaftswochen. Der Ausschluss von Kindern mit Trisomie 21 ist sachgerecht. <u>Der pauschale Ausschluss von Kindern mit einem Gestationsalter unter 36 Schwangerschaftswochen ist nicht adäquat, da Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison älter als 6 Monate waren, von der vorliegenden Fragestellung umfasst und daher in der Auswertung zu berücksichtigen wären. Es ist unklar, wie viele Kinder</u>	In der Studie MELODY waren Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie oder hämodynamisch relevanten Herzfehlern ausgeschlossen. In der Studie HARMONIE war dies indirekt ebenfalls der Fall, da nur Kinder ohne Indikation für Palivizumab in die Studie eingeschlossen wurden. Dennoch beinhalten beide Studien vereinzelt Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe (z. B. Kinder mit Trisomie 21 oder Frühgeborene < 36. Schwangerschaftswoche). Der pauschale Ausschluss aller Frühgeborenen unterhalb der 36. Schwangerschaftswoche durch den pharmazeutischen Unternehmer ist jedoch nicht sachgerecht, da Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison älter als 6 Monate waren, von dem zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst sind.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>das betrifft. Potenziell hat der pU Kinder aus diesen Analysen ausgeschlossen, die von der vorliegenden Fragestellung umfasst sind. Der Anteil von 7,8 % von Kindern in der Gesamtpopulation beider Studien, die nicht der Fragestellung entsprechen, stellt somit potenziell eine Überschätzung dar.“</i> Anmerkung: Pfizer vertritt die Ansicht, dass der Ausschluss aller Kinder mit Gestationsalter < 36 Schwangerschaftswochen die Versorgungsrealität widerspiegelt. Palivizumab ist laut Fachinformation unter anderem indiziert für „Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind“ [1]. Die erste Dosis sollte „vor Beginn der RSV-Saison verabreicht werden, die nachfolgenden Dosen monatlich während der RSV-Saison“ [1]. Damit einher gehen kürzlich veröffentlichte Daten zum Versorgungsalltag, die zeigen, dass der Großteil an Palivizumab zwischen September und (einschließlich) April verabreicht wird [2]. Es ist daher anzunehmen, dass Kinder, die während der RSV-Saison (d.h. Oktober – März) geboren werden, zeitnah nach der Geburt mit Palivizumab immunisiert werden, d.h. bevor sie 6 Monate alt sind. Bei Kindern,	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die außerhalb der RSV-Saison geboren wurden (d.h. April – September), ist davon auszugehen, dass zum Zeitpunkt der regelhaften Immunisierung zu Beginn bzw. kurz vor der Saison (d.h. September/Oktober, [3]) auch diese noch nicht 6 Monate alt sind und damit auch noch für eine Sekundärprophylaxe mit Palivizumab in Frage kommen. Anders gesagt, Kinder, die durch die Frühgeburtlichkeit für Palivizumab indiziert sind und zum Ende der RSV-Saison geboren werden, sollten entweder noch während der RSV-Saison mit Palivizumab immunisiert werden (d.h. wenn sie jünger als 6 Monate alt sind) oder bereits im September, wenn gerade noch nicht 6 Monate alt sind. Damit entspricht der Ausschluss aller Kinder mit Gestationsalter < 36 Schwangerschaftswoche dem Regelfall. Daher stützen auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der oben genannten Teilpopulation die positive Gesamtaussage. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Sensitivitätsanalyse sollte zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen werden.	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] AstraZeneca AB (1999): Synagis® 50 mg/0,5 ml Injektionslösung; Synagis® 100 mg/1 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 19.06.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/020439/synagis-r-50-mg-0-5-ml-100-mg-1-ml-injektionsloesung>.
- [2] Wick, M., Kliemt, R., Poshtiban, A., Kossack, N., Diller, G.-P., Soudani, S., Bangert, M., Kramer, R. and Damm, O. (2024) Respiratory syncytial virus immunization patterns in Germany, 2015-2020. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 20(1): 2380110. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2380110>
- [3] Simon, A., Gehrmann, S., Wagenpfeil, G., Wagenpfeil, S. (2018) Use of Palivizumab in Germany – Report from the German Synagis™ Registry 2009 – 2016. Klin Padiatr. 230: 263-269. <https://doi.org/10.1055/a-0595-7771>

5.4 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	23. Juni 2025
Stellungnahme zu	Nirsevimab (Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege), Nr. 2018, A25-33, Version 1.0, Stand: 27.05.2025
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Nirsevimab ist ein rekombinanter, neutralisierender, modifizierter, humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa(IgG1κ)-Antikörper gegen die Präfusionskonformation des Fusionsproteins des Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV). Nirsevimab bindet an ein hochkonserviertes Epitop an der Antigenbindungsstelle des Präfusionsproteins und hemmt die Membranfusion im Prozess des Viruseintritts. Nirsevimab ist zugelassen zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei: • Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison. • Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind (1).	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Nirsevimab <table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr><tr><td>Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind^b</td><td>beobachtendes Abwarten</td></tr></table> a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung von Nirsevimab sind ausschließlich Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege gemäß AM-RL Anlage IV – Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V. Damit sind von der vorliegenden Nutzenbewertung nicht umfasst: • Kinder, die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika • Kinder mit hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlern (z. B. relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung) • Kinder mit Trisomie 21 • Kinder im Alter von ≤ 6 Monaten bei Beginn der RSV-Saison, die als Frühgeborene bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (34 [+ 6 Tage]) geboren wurden AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind ^b	beobachtendes Abwarten	Wird zur Kenntnis genommen.
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind ^b	beobachtendes Abwarten					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Allerdings hätten Palivizumab und der für Schwangere verfügbare Impfstoff Abrysvo® berücksichtigt werden können.	
	<u>Eingereichte Daten</u> Es wurden Daten aus zwei Studien des pharmazeutischen Unternehmers (pU) eingereicht. Die Studie MELODY(2) ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase III, zum Vergleich von Nirsevimab mit Placebo bei Kindern mit einem Alter von ≤ 12 Monaten und einem Gestationsalter von mindestens 35 Schwangerschaftswochen. Kinder mit einer Grunderkrankung wie zystische Fibrose oder Trisomie 21 ohne weitere Risikofaktoren konnten ebenfalls eingeschlossen werden. Insgesamt wurden 3012 Kinder in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Nirsevimab (N = 2009) oder Placebo (N = 1003) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte zeitlich versetzt in zwei Kohorten. Die primäre Kohorte umfasst 1490 Kinder, die für die RSV-Saison 2019/2020 der nördlichen Hemisphäre und für die RSV-Saison 2020 der südlichen Hemisphäre in die Studie eingeschlossen worden sind. Zwischen dem 15.03.2020 und 09.04.2021 wurden aufgrund der COVID-19-Pandemie keine weiteren Kinder eingeschlossen. Die zweite Kohorte, vom pU Sicherheitskohorte genannt, umfasst 1522 Kinder, die für die RSV-Saison 2021/2022 der nördlichen Hemisphäre und für die RSV-Saison 2021 der südlichen Hemisphäre in die Studie eingeschlossen worden sind.	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nirsevimab zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der Studien HARMONIE und MELODY vorgelegt. Es liegen Daten zu den Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in der Studie MELODY für den kombinierten Endpunkt RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege zu Tag 361 und zu Tag 151 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nirsevimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Für den Endpunkt schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege zeigt in der Metaanalyse der Studien HARMONIE und MELODY sowohl in der Auswertung zu Tag 361 bzw. 366 als auch zu Tag 151 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Rekrutierung in der südlichen Hemisphäre in Südafrika zu Beginn und während der Covid-19-Pandemie verzerrt die Daten erheblich. Aufgrund der zunehmenden Isolationsmaßnahmen sind in Südafrika dann keine RSV-Fälle aufgetreten. Wegen dieser Besonderheit konnten nicht die Menge an Patienten rekrutiert werden die notwendig gewesen wären um die Studie ausreichend statistisch zu poweren. Ergebnisse der statistischen Analyse sind daher mit großer Vorsicht zu betrachten. Die Zusammenlegung der Ergebnisse für Norden und Süden ist somit zu hinterfragen. In der nördlichen Hemisphäre wurde zwischen dem 23.07.2019 und dem 30.11.2019 rekrutiert, diese Daten sind unverzerrt, es erfolgte jedoch keine gesonderte Analyse. Primärer Endpunkt der Studie MELODY ist das Auftreten einer RSV-bedingten Infektion der unteren Atemwege. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität (einschließlich einem kombinierten Endpunkt „RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege“, welcher die Komponenten „RSV-bedingte Hospitalisierung“ und „RSV-bedingte ambulante Versorgung“ umfasst und sich in der Studie HARMONIE nicht wiederfindet) und Nebenwirkungen (einschließlich Mortalität). Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben. Die Studie HARMONIE (3) ist eine noch laufende multizentrische, multinationale, randomisierte, offene Studie der Phase III zum Vergleich von Nirsevimab mit beobachtendem Abwarten bei gesunden Kindern im Alter von ≤ 12 Monaten und einem Gestationsalter von mindestens 29 Schwangerschaftswochen, so dass auch Frühgeborene eingeschlossen	Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien HARMONIE und MELODY nicht erhoben. In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden konnten. Insgesamt wurden 8057 Kinder in die Studie HARMONIE eingeschlossen und entweder zu einer Behandlung mit Nirsevimab (N = 4038) oder keiner Intervention (N = 4019) randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie ist die RSV-bedingte Hospitalisierung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen (einschließlich Mortalität). Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben. Das offene Studiendesign der Studie HARMONIE geht mit einem erheblichen Verzerrungspotential einher (4). In beiden Studien sind mehrere Auswertungszeitpunkte vorhanden (Tag 151/Tag 366 [HARMONIE] bzw. Tag 151/Tag 361 [MELODY]). Wie das IQWiG jedoch darstellt (IQWiG Dossierbewertung S. I.22–I.24), bildet keiner dieser Auswertungszeitpunkte die Gesamtheit der RSV-Infektionen der 1. Saison ab, so dass allein schon deswegen erhebliche methodische Limitationen bestehen. In beide Studien wurden Kinder eingeschlossen, die nicht unter die vorliegende Fragestellung fallen. Der pU schätzt den Anteil für beide Studien (gepoolt) auf 7,8 %. Das IQWiG geht von einer Überschätzung aus (IQWiG Dossierbewertung S. I.24–I.28) und sieht diesen Umstand als die Aussagesicherheit einschränkend. Allerdings sieht das IQWiG beide Studien als hinreichend ähnlich, um eine Metaanalyse aus beiden Studien anzufertigen. Die AkdÄ teilt diese Sicht nicht. Aus Sicht der AkdÄ bestehen gravierende Unterschiede zwischen den Studien was die Ein- und Ausschlusskriterien, die untersuchte	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Population, als auch das Design der beiden Studien (z. B. offen vs. doppelblind, kombinierter Endpunkt „RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege“) angeht, so dass eine metaanalytische Betrachtung nicht zulässig erscheint. Weiterhin werden in keiner der Studien Daten zu möglichen Koinfektionen mit anderen Erregern geliefert. In der Studie MELODY erfolgte eine zentrale RT-PCR(Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion)-Testung aller RSV-Fälle. Dies ist in der Studie HARMONIE nicht der Fall. Eingeschlossene Endpunkte <u>Mortalität</u> <i>Studie HARMONIE</i> • Nirsevimab-Arm 0 % (0/4016) vs. Vergleichs-Arm 0 % (0/4018) <i>Studie MELODY</i> • Nirsevimab-Arm 0,2 % (4/1997) vs. Vergleichs-Arm 0 % (0/997) (Relatives Risiko [RR] 4,50; p = 0,175) In der Studie MELODY traten vier Todesfälle im Nirsevimab-Arm auf. Diese seien wohl nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation aufgetreten, wurden jedoch auch nicht weiter diskutiert, was zu kritisieren ist. <u>Morbidität</u> <i>RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (nur MELODY)</i>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Tag 361: Nirsevimab-Arm 2,0 % (40/2009) vs. Vergleichs-Arm 6,7 % (67/1003) (RR 0,30; p < 0,001) • Tag 151: Nirsevimab-Arm 1,2 % (24/2009) vs. Vergleichs-Arm 5,4 % (54/1003) (RR 0,22; p < 0,001) <i>Schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege (Hospitalisation)</i> <i>Studie HARMONIE</i> • Tag 366: Nirsevimab-Arm 1,1 % (43/4038) vs. Vergleichs-Arm 2,4 % (96/4019) (RR 0,45; p < 0,001) • Tag 151: Nirsevimab-Arm 0,3 % (12/4038) vs. Vergleichs-Arm 1,7 % (67/4019) (RR 0,18; p < 0,001) <i>Studie MELODY</i> • Tag 361: Nirsevimab-Arm 0,5 % (11/2009) vs. Vergleichs-Arm 2,2 % (22/1003) (RR 0,25; p < 0,001) • Tag 151: Nirsevimab-Arm 0,4 % (9/2009) vs. Vergleichs-Arm 2,0 % (20/1003) (RR 0,22; p < 0,001) Es bestanden statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Nirsevimab-Arms für die Morbidität, jedoch waren die beobachteten Effekte von geringem Ausmaß. Nebenwirkungen Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Eine effektive Verhinderung von RSV-Infektionen, insbesondere bei jüngeren Säuglingen, die in den Studien adäquat repräsentiert wurden, wäre höchst relevant. Die beschriebenen Effekte von Nirsevimab sind aber nicht sehr stark. Die methodologischen Limitationen der Studien schränken die Interpretation der Daten enorm ein. Das offene Studiendesign der Studie HARMONIE und die fehlende zentrale Begutachtung schwächen die Validität der Daten. Die Definition des Endpunktes „RSV-Infektion“ ist unpräzise. In der HARMONIE-Studie wird nur die lokale Definition für die Infektion herangezogen. Der Endpunkt „stationäre Aufnahme/Hospitalisierung“ ist ebenfalls sehr weich, da zahlreiche Faktoren (Kapazität der Klinik) in die Entscheidung zur Aufnahme einfließen und zusätzlich in der Studie HARMONIE die Bekanntheit der Gruppenzugehörigkeit ebenfalls diese Entscheidung beeinflusst haben wird. Weiterhin sind die beobachteten Effekte für die Hospitalisierungen nur gering. Zwei große, unabhängige Studien zeigen ähnliche, schwache Effekte (5, 6). Eine Bewertung des Nutzens wird aufgrund von Lücken in der Überwachung (Surveillance) und der post-COVID-Verschiebungen in der Frequenz von Infektionen der unteren Luftwege zunächst schwierig sein. Aus der Saison 2024/2025 wird aufgrund des heterogenen Zugangs zu Nirsevimab (mit erheblichen Versorgungslücken, auch wegen Lieferengpässen) die Analyse ebenfalls erheblich erschwert sein.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aufgrund der methodischen Einschränkungen sieht die AkdÄ die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als „Anhaltspunkt“ an. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist aus Sicht der AkdÄ aus den verfügbaren Daten nicht mit Sicherheit zu quantifizieren.	
	<u>Fazit</u> Bei der Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, besteht aus Sicht der AkdÄ für Nirsevimab ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.	In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich für Nirsevimab bei Kindern während ihrer ersten RSV-Saison, zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, auf Basis der positiven Effekte in den Endpunkten zur Morbidität – d.h. RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege und schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege – ein Zusatznutzen ableiten, der in seinem Ausmaß als beträchtlich eingestuft wird.

Literatur

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation "Beyfortus 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: April; 2025.
2. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med* 2022; 386(9):837–46. doi: 10.1056/NEJMoa2110275.
3. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. *N Engl J Med* 2023; 389(26):2425–35. doi: 10.1056/NEJMoa2309189.
4. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304(7):793–4.
5. Jabagi MJ, Cohen J, Bertrand M, Chalumeau M, Zureik M. Nirsevimab effectiveness at preventing RSV-related hospitalization in infants. *NEJM Evid* 2025; 4(3):EVIDoa2400275. doi: 10.1056/EVIDoa2400275.
6. Perramon-Malavez A, Hermosilla E, Coma E, Fina F, Reñé A, Martínez-Marcos M et al. Effectiveness of Nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital care settings: a seasonal cohort study of infants in Catalonia, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2025; 44(5):394–8. doi: 10.1097/INF.0000000000004672.

5.5 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	23.06.2025
Stellungnahme zu	Nirsevimab / Beyfortus®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Weltweit ist RSV eine der häufigsten Todesursachen. RSV kann zu akuten Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege in jedem Lebensalter führen und ist bei Säuglingen, insbesondere bei Frühgeborenen, sowie bei Kleinkindern und älteren Erwachsenen einer der bedeutendsten Erreger von Atemwegsinfektionen und weltweit der häufigste Auslöser von Erkrankungen der unteren Atemwege. Grundsätzlich besteht bei allen Kindern unter einem Jahr ein hoher therapeutischer Bedarf zur Vermeidung schwerer Verläufe einer RSV-Infektion. Die Prophylaxe mittels passiver Immunisierung der Kinder ist aktuell die wichtigste Strategie zur Vermeidung schwerer RSV-Infektionen und zur Reduzierung der Krankheitslast. MSD möchte den hohen Bedarf in der Versorgung unterstreichen und begrüßt den breiten Zugang für die gesamte Geburtskohorte.	Wird zur Kenntnis genommen.
Anmerkungen zur Dossierpflicht: Die Firma MSD sieht ebenfalls für Kinder ohne Indikation zur Sekundärprophylaxe trotz der vorliegenden Erstattungsfähigkeit die Grundlage für eine Nutzenbewertung als hoch fraglich an, insbesondere da Arzneimittel zur Primärprävention nicht ausdrücklich in den Fünften Abschnitt des SGB V eingeschlossen sind.	Am 14. September 2024 ist die „Verordnung zum Anspruch auf Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe gegen Respiratorische Synzytial Viren“ in Kraft getreten. Versicherte, die das erste Lebensjahr noch nicht vollendet haben, haben dadurch zur Prophylaxe gegen Respiratorische Synzytial Viren (RSV) einen Anspruch auf eine einmalige Versorgung mit Arzneimitteln, die den monoklonalen Antikörper Nirsevimab enthalten. Vor dem Hintergrund des Inkrafttretens der Regelungen in der „Verordnung zum Anspruch auf Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe gegen Respiratorische Synzytial Viren“ ist Nirsevimab nunmehr ohne Einschränkungen für Neugeborene und Säuglinge während ihrer ersten RSV-Saison erstattungsfähig. Die

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erstattungsfähige Patientenpopulation von Nirsevimab ist somit nun breiter gefasst als zum Zeitpunkt der Beschlussfassung am 15. August 2024. Der pharmazeutische Unternehmer wurde daher seitens des G-BA aufgefordert, spätestens zum 18. Februar 2025 für Nirsevimab zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind, ein Dossier zur Nutzenbewertung vorzulegen

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

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

Datum	23.06.2025
Stellungnahme zu	Nirsevimab (Beyfortus)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Juni 2025 eine Nutzenbewertung zu Nirsevimab (Beyfortus) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht. Nirsevimab ist unter anderem zugelassen zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern während ihrer 1. RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt das IQWiG beobachtendes Abwarten fest. Das IQWiG sieht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und begründet dies mit positiven Effekten für die Endpunkte „schwere RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege“ sowie „RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege“. Der Hersteller beansprucht einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	Wird zur Kenntnis genommen
Aussagesicherheit Das IQWiG stellt fest, dass auf Basis der Ergebnisse aus den einzelnen Studien maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden können. Bei metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien können maximal Hinweise abgeleitet werden. Diese Einstufung ist nicht nachvollziehbar. Die vorliegenden Unsicherheiten rechtfertigen nach Auffassung des vfa eine solche Abstufung der Aussagesicherheit aus beiden großen Studien nicht.	Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie HARMONIE wird mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs als niedrig eingeschätzt. Für den genannten Endpunkt ist hingegen von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Ursächlich hierfür ist die fehlende Verblindung bei einer subjektiven Endpunkterhebung. Darüber hinaus bestehen in den beiden Studien HARMONIE und MELODY Unsicherheiten in Bezug auf den Anteil eingeschlossener Kinder, die nicht der Zielpopulation des hier zu bewertenden

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anwendungsgebietes entsprechen. Diese Unsicherheiten führen zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse. Bei metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Studien HARMONIE und MELODY ergibt sich jedoch – unter Berücksichtigung der dargelegten Unsicherheiten – in der Gesamtschau hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise ein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Nirsevimab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Juli 2025
von 13:45 Uhr bis 14:15 Uhr
– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:

Herr Dr. Damm

Frau Zietze

Frau Dr. Wülfing

Frau Dr. Koop

Angemeldeter Teilnehmender der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Tübingen:

Herr Prof. Dr. Poets

Angemeldete Teilnehmende der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Herr Prof. Dr. Dr. Rascher

Herr Prof. Dr. Niehues

Angemeldete Teilnehmende der Firma Pfizer Pharma GmbH:

Frau Bayer

Herr Freisberg

Angemeldete Teilnehmende der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Frau Dr. Solleder

Herr Lindinger

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Nirsevimab zur Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege, Kinder während der ersten RSV-Saison, die nicht im Therapiehinweis zu RSV-Antikörpern adressiert sind.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier und die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Mai dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Pfizer Pharma GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Herr Professor Dr. Poets von der Abteilung Neonatologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Tübingen, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland müssten anwesend sein Herr Damm, Frau Zietze, Frau Wülfing und Frau Koop, für die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Tübingen Herr Professor Dr. Poets, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Dr. Rascher und Herr Professor Dr. Niehues, für Pfizer Pharma Frau Bayer und Herr Freisberg, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Solleder und Herr Lindinger sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Zietze, Sie haben das Wort.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Nirsevimab in der Indikation Prävention von Erkrankungen der unteren Atemwege, verursacht durch das respiratorische Synzytial-Virus, kurz RSV, bei Neugeborenen und Säuglingen, die nicht im Therapiehinweis zu RSV adressiert sind, während ihrer ersten RSV-Saison diskutieren zu können.

Kurz zum anwesenden Team: Heute nehmen Frau Dr. Wülfing als medizinische Leitung für die Kinderimpfstoffe, Herr Dr. Damm als EBM/HEOR-Lead für Impfstoffe und Frau Dr. Koop, verantwortlich für das Nutzendossier, zusammen mit mir an der Anhörung teil. Mein Name ist Henny Zietze. Ich leite den Bereich Evidenzbasierte Medizin hier bei Sanofi.

Dies ist bereits das dritte Verfahren zu Nirsevimab. In diesem Verfahren stellen Säuglinge die Zielpopulation dar, die Nirsevimab als primärpräventive Maßnahme erhalten. Vereinfachend kann man daher von gesunden und reifgeborenen Säuglingen sprechen. Für diese Säuglinge bestand vor Nirsevimab keine Möglichkeit zum Schutz vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion, gekennzeichnet durch eine Infektion der unteren Atemwege, die ambulant oder stationär behandelt werden muss.

Durch eine einzige Injektion vor oder während der ersten RSV-Saison senkt Nirsevimab das Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung innerhalb der RSV-Saison bei diesen Säuglingen um mindestens 80 Prozent. Die Ständige Impfkommission gab im Juni 2024 die Empfehlung, Nirsevimab zur RSV-Prophylaxe bei allen Säuglingen im Rahmen der ersten RSV-Saison einzusetzen. Dies zeigt nicht nur den hohen Bedarf, sondern auch die Deckung dieses Bedarfs durch Nirsevimab. Durch die infolge der STIKO-Empfehlung in Kraft getretene Rechtsverordnung wurde Nirsevimab im Rahmen der ersten RSV-Saison bei allen Säuglingen

erstattungsfähig. Dadurch haben wir bei dem vorliegenden Verfahren eine besondere Situation.

Wir konnten im klinischen Alltag bereits die Auswirkungen einer RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab auf die Ausprägung der RSV-Saison 2024 und 2025 miterleben. Da einige Länder wie Frankreich, Spanien oder die USA ihre RSV-Prophylaxe-Kampagnen bereits ein Jahr vorher und somit vor der RSV-Saison 2023/2024 gestartet haben, liegen bereits über 40 Real-World-Studien vor, die über 250.000 mit Nirsevimab immunisierte Kinder einschließen. Dabei unterstützen alle aus der Praxis gewonnenen Erkenntnisse die Ergebnisse der großen randomisierten kontrollierten Studien.

Nirsevimab schützt die Säuglinge während ihrer ersten RSV-Saison zuverlässig vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Die Grundlage der Nutzbewertung zu Nirsevimab bilden die Ergebnisse der großen randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien MELODY und HARMONIE. Beide Studien untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten bei gesunden Säuglingen mit einem Gestationsalter von 29 bzw. 35 Wochen im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison.

Sowohl die Studien HARMONIE und MELODY als auch deren metaanalytische Auswertung zeigen eindrucksvoll den Zusatznutzen von Nirsevimab, da schwere Verläufe einer RSV-Infektion vermieden werden. So wird das Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung um 82 Prozent verringert, sodass die Säuglinge nur noch in Einzelfällen stationär behandelt werden müssen. Somit kann Nirsevimab eine Hospitalisierung als schwerwiegendes Symptom effektiv vermeiden, wie auch vom IQWiG in seiner Nutzenbewertung bestätigt. Da Nirsevimab diese Hospitalisierungen langfristig verhindert, ist der Zusatznutzen analog zur Definition des G-BA für dieses Ausmaß als erheblich anzusehen.

Das IQWiG fordert dagegen für einen erheblichen Zusatznutzen neben einer entsprechenden Effektstärke, die in unserem Fall vorliegt, ein Basisrisiko von mindestens 5 Prozent, das im Falle der RSV-bedingten Hospitalisierungen nicht erreicht wird. Deshalb wurde in der Nutzenbewertung ein beträchtlicher Zusatznutzen vergeben. Wie auch in unserer Stellungnahme ausgeführt, sehen wir aus folgenden Gründen die Forderung eines Basisrisikos von 5 Prozent bei primär präventiven Maßnahmen als nicht adäquat an.

Erstens. Die Zielpopulation sind gesunde Säuglinge, wodurch das Risiko für das zu verhindernde Symptom naturgemäß eher niedrig ist. Zweitens. Während therapeutische Maßnahmen Symptome lindern oder Krankheitsverläufe verbessern sollen, zielt eine Primärprävention hauptsächlich auf die vollständige Verhinderung eines Ereignisses ab. Drittens. Selbst ein niedriges Risiko kann bei einer großen Anzahl an Betroffenen zu hohen absoluten Zahlen führen. Pro Jahr mussten zwischen 2019 und 2022 im Durchschnitt 18.295 Kinder unter einem Jahr aufgrund einer RSV-Infektion im Krankenhaus behandelt werden. Wir sehen daher einen erheblichen Zusatznutzen für Nirsevimab.

Im Rahmen der Stellungnahme haben wir weitere vom IQWiG aufgeworfene Aspekte adressiert und so beispielsweise die in einer Sensitivitätsanalyse betrachtete Population dahingehend angepasst, dass auch alle Säuglinge ohne Trisomie 21 und einem Gestationsalter unter 36 Wochen, aber im Alter von über sechs Monaten, bei Randomisierung berücksichtigt wurden. Dies betraf insgesamt 164 Kinder, die aus Sicht des IQWiG in Auswertungen für Aussagen zur nutzenbewertungsrelevanten Population enthalten sein müssen.

Diese nachgereichte Sensitivitätsanalyse für die Studien MELODY und HARMONIE sowie deren metaanalytische Zusammenfassung bestätigen die im Dossier gezeigten Vorteile von Nirsevimab bei allen Wirksamkeitsendpunkten, auch spezifisch für die aus Sicht des IQWiG nutzenbewertungsrelevante Population. Aus unserer Sicht können damit die in der Nutzenbewertung aufgeführten Unsicherheiten zu den Aussagen bezüglich dieser Population ausgeräumt werden. Insgesamt zeigt sich daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten. – Ich bedanke mich für die Aufmerksamkeit und freue mich auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Zietze, für diese Einführung. – Ich beginne mit einer Frage an die Experten, zunächst an Herrn Professor Poets und die AkdÄ: Wie schätzen Sie den Stellenwert von Nirsevimab in der klinischen Praxis ein, besonders mit Fokus auf die Kinder, die keine Risikofaktoren für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen? Das sind die, über die wir heute in erster Linie sprechen. Herr Professor Poets vielleicht zu Beginn. – Sie sind noch stumm, Herr Poets. Man hört nichts. – Ich ziehe die AkdÄ vor, dann bekommen wir vielleicht das Problem mit Herrn Poets gelöst. Wer macht das für die AkdÄ? – Bitte schön, Herr Professor Niehues.

Herr Prof. Dr. Niehues (AkdÄ): Wir haben uns die Studien und die vorgelegte Analyse des IQWiG genau angeschaut. Es gibt zwei randomisierte kontrollierte Studien zu dem Thema, die sehr hoch veröffentlicht sind, 2022 bzw. 2023 im „The New England Journal of Medicine“ publiziert. Es ist so, dass die erste Studie MELODY, 2022 publiziert, ein Studiendesign hat, wie man sich das wünscht, nämlich randomisiert kontrolliert, doppelblind und placebokontrolliert. So muss man eine solche Studie auch machen. Da war zu sehen, dass es zwei Kohorten gab, eine sogenannte primäre Kohorte und eine sekundäre Kohorte.

Woran lag das, dass man diese Kohortierung machen muss? Es lag daran, dass wir 2020, das ist wahrscheinlich den meisten bekannt, eine Pandemie hatten und die Pandemie die Ergebnisse bei Infektionen der oberen Atemwege beeinflusst. Das ist in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nicht zum Tragen gekommen, hat aber diese Studie sehr beeinflusst, weil man zwar die Studiendaten aus der nördlichen Hemisphäre zu Rate ziehen konnte, die aus der südlichen Hemisphäre aber mussten gestoppt werden, weil in der südlichen Hemisphäre keine RSV-Infektionen mehr auftraten, weil die Leute Maßnahmen zur Verhinderung von respiratorischen Infektionen getroffen haben, sodass die Daten in der MELODY-Studie erheblich verzerrt sind. Leider ist das in der MELODY-Studie so, weil das die placebokontrollierte Studie ist. Das ist die, die uns am besten sagen würde, ob es einen Effekt gibt oder nicht.

In der HARMONIE-Studie handelt es sich um eine offene Studie. Das heißt, alle wussten, ob jemand Nirsevimab bekommen hat oder nicht, sodass wir uns gefreut hätten, wenn von der nördlichen Hemisphäre ein Kollektiv separat zur Verfügung stände, das man auswerten könnte. Aber diese Daten liegen nicht vor.

Zur HARMONIE-Studie muss man sagen, es ist, wie gesagt, eine offene Studie. In der HARMONIE-Studie besteht das Problem, dass der Endpunkt der Studie, nämlich RSV-Infektion, nicht genau definiert ist und jedes Zentrum selber definieren konnte, ob es sich um eine RSV-Infektion handelte oder nicht. Das ist insbesondere bei der Durchführung von Schnelltests usw. schwierig. Es kann schnell zu falsch positiven oder falsch negativen Tests kommen, im Gegensatz zur MELODY-Studie. In der MELODY-Studie war das zentral mit PCR nachuntersucht.

Weitere Probleme bei der Zusammenlegung der MELODY- und der HARMONIE-Studie, wie das in der IQWiG-Analyse gemacht ist, sind, dass das Design und die Population der Studien unterschiedlich sind und dass die Definition des Endpunktes RSV-Infektion in beiden Studien unterschiedlich ist, sodass wir uns nicht dazu durchringen können, das zusammenzulegen, weil die Studien doch sehr unterschiedlich sind, sodass wir aus der Datenlage der randomisierten kontrollierten Studien heraus vielleicht einen Zusatznutzen erkennen können. Die Einmalgabe ist im Gegensatz zu vorher sechsmal beim Palivizumab sicher von Vorteil für die Kinder, aber wir würden den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar ansehen. Das wäre unsere Stellungnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Niehues. – Ich schaue einmal, ob Herr Professor Poets zu hören ist. Herr Poets, bitte.

Herr Prof. Dr. Poets (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Tübingen): Entschuldigung, ich weiß nicht, was das eben war. Ich musste komplett neu starten. Jetzt geht es wieder. – Ich möchte jetzt nicht groß auf wissenschaftliche Studien abheben. Die sind von den Vorrednern beide erwähnt worden, sondern vor allem darauf, was wir klinisch erlebt haben. Wir haben das in unserer eigenen Klinik in Tübingen sorgfältig gemonitort. Wir hatten in den letzten beiden Jahren 17 bzw. 13 Kinder auf der Intensivstation und haben 123 bzw. 112 Säuglinge wegen einer RSV-Infektion stationär aufnehmen müssen. Aber es sind vor allem die Belegungen auf der Intensivstation, die uns das Leben schwermachen, weil die Betten dort sehr knapp und sehr nachgefragt sind.

Nachdem wir vor dem letzten Winter im Oktober pünktlich zu Beginn der RSV-Saison mit der Durchimpfung aller Kinder in unserem Einzugsbereich mit Nirsevimab begonnen haben, hatten wir keine einzige Aufnahme auf die Intensivstation mehr. Diesen Abfall von 17 bzw. 13 auf 0 fand ich sehr eindrucksvoll. Es gibt für mich einen erheblichen Zusatznutzen. Allein in der Tatsache, dass Intensivbetten sehr knapp sind und in den letzten Jahren OPs mehrfach verschoben werden mussten, weil die Betten von Kindern, die wegen RSV beatmet werden mussten oder aus anderen Gründen intensivpflichtig waren, wegfielen, sehe ich einen erheblichen Nutzen und würde sehr ungern auf diese bevölkerungsweite Durchimpfung wieder verzichten wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Poets. – Frau Zietze vom pU, Sie haben sich gemeldet.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Herr Professor Niehues hat einige Punkte angesprochen, die wir noch einmal aufgreifen möchten. Frau Dr. Koop wird beginnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Frau Koop (Sanofi-Aventis): Herr Niehues, die Sachverhalte, die Sie zur Studie MELODY geschildert haben, beziehen sich auf die Veröffentlichung und wo Sie sagen, dass primär diese primäre Kohorte herangezogen wird, die keine Werte zur südlichen Hemisphäre umfasst. Darauf möchte ich eingehen. Diese Trennung in die Kohorten war rein studiendesign-technisch aufgrund der Power für diesen primären Endpunkt, dass vermutet wurde, dass aufgrund der Maßnahmen die Infektionsrate, die man damals angenommen hat, nicht mehr erfüllt ist. Deshalb gab es den Stopp und diese Trennung in diese beiden Kohorten. Nichtsdestotrotz wurde die Studie wieder aufgenommen, sodass man diese Sicherheitskohorte dann erfasst hat, die auch die Kinder in der südlichen Hemisphäre aufgenommen hat.

Warum war in der primären Kohorte diese südliche Hemisphäre nicht umfasst? Der Stopp während der Rekrutierung in der Phase, die RSV-Saison ist ein halbes Jahr später, kam dann schon voll zum Tragen. Im Dossier haben wir allerdings die gesamte Population abgebildet und eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Da zeigte sich deutlich, dass die Kohorten keine Effektmodifikation darstellen und die Ergebnisse konsistent sind, sodass aus unserer Sicht die MELODY nicht nur eine große Stichprobengröße abbildet, die neben der nördlichen Hemisphäre auch die südliche Hemisphäre umfasst, sondern verlässliche und zur Real-World-Evidence konsistente Ergebnisse liefert.

Zu Ihrem zweiten Punkt, dass die Studien HARMONIE und MELODY nicht vergleichbar sind und deshalb eine Metaanalyse nicht angezeigt ist: Sie sagen zum Beispiel, der Endpunkt ist nicht gleich operationalisiert. Wenn man sich aber anschaut, was die klinischen Parameter für eine Hospitalisierung sind, an welchen Symptomen die Kinder leiden müssen, ist durchaus eine Vergleichbarkeit gegeben. Der Endpunkt, der primär zu Rate gezogen wird, ist durchaus vergleichbar.

Auch die Studienpopulation ist vergleichbar. Natürlich wurden in der Studie HARMONIE auch Frühgeborene eingeschlossen, also ab einem Gestationsalter von 29 Wochen, während es in der MELODY ab 35 Wochen sind. Aber auch bei der Sensitivitätsanalyse, in der die

Frühgeborenen ausgeschlossen worden sind, haben wir die gleichen Effekte wie in der Gesamtpopulation. Es gibt durchaus eine Vergleichbarkeit, und die Metaanalyse zeigt die gleichen Effekte wie die Einzelstudien über jeglichen Erfassungszeitraum hinweg, nämlich dass Nirsevimab effizient RSV-bedingte Hospitalisierungen verhindert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Koop. – Gibt es noch Ergänzungen oder Anmerkungen vom pU? – Keine. Dann vielleicht Herr Niehues zur Replik.

Herr Prof. Dr. Niehues (AkdÄ): Ja, gerne. Man muss, wie Sie sagen, richtig festhalten, dass in der MELODY-Studie die statistische Power nicht erreicht worden ist. Das war in der Veröffentlichung jedenfalls nicht so. Wenn es im Nachhinein erreicht worden ist, dann, denke ich, gehört das veröffentlicht. Aber das, was bisher veröffentlicht wurde, zeigt keine statistische Power für die Effekte, die beobachtet worden sind.

Was den Endpunkt Hospitalisierung angeht: Der Endpunkt Hospitalisierung, das habe ich an dieser Stelle schon vorgetragen, ist abhängig von 30 bis 40 Faktoren. Das fängt mit dem Ausbildungsgrad des Doktors an, der da vorne sitzt, bis hin zur Kapazität des Krankenhauses usw. usf. Dafür, ob man ein Kind auf die Station aufnimmt oder nicht, spielen 30 Faktoren eine Rolle. Das hat mit dem Schweregrad der Erkrankung zu tun. Es hat aber auch damit zu tun, ob ich zum Beispiel die Vorinformationen habe, ob das Kind Nirsevimab-geimpft ist oder nicht. Das hatte ich zum Beispiel in der HARMONIE-Studie vorliegen.

Dann muss man noch überlegen, wie der Effektgrad ist. Wir reden hier über 2 Prozent versus 6 Prozent Hospitalisierung. Wir haben jetzt nicht 20 Prozent versus 5 Prozent oder so etwas, sondern wir haben 2 Prozent versus 6 Prozent in einer Gesamtkohorte, die sehr gemischt ist und in der auch die Population unterschiedlich ist, wie Sie vorgestellt haben. Die Populationen sind nicht gleich.

Zu Herrn Poets muss ich sagen, dass wir immer einrechnen müssen, dass die Pandemie noch Nachwirkungen zeigt und dass sich auch das Verhalten der Einweiser, der Patienten selber usw. geändert hat. Wir hier in Krefeld haben auf der Intensivstation immer wieder RSV-Infektionen gesehen und in dieser Saison auch bei ungeimpften Kindern relativ wenig RSV gesehen, sodass es schwer zu sagen ist, ob man die Effekte, die jetzt von einem Mal, von einer Saison, die ein, zwei Jahre nach der Covid-Pandemie gewesen ist, wirklich signifikant für eine Klinik sind, berichtet oder ob wir nicht lieber den Daten folgen sollten, die uns aus den kontrollierten Studien vorliegen.

Natürlich ist es traurig, dass die MELODY-Studie genau in die Pandemie gefallen ist. Sie hätte uns die Frage sonst hervorragend beantworten können. Aber man muss die Daten so nehmen, wie sie sind. Da ist es so, dass der Effekt nicht sicher gezeigt ist.

Man muss noch bedenken, dass Nirsevimab in vielen Bereichen über die letzten Winter nicht verfügbar war. Das heißt, viele Kliniken haben kein Nirsevimab zur Verfügung gehabt. Der Verteilungsgrad, wie viele Kinder tatsächlich Nirsevimab bekommen haben, ist sehr unterschiedlich gewesen. Es gibt keine systematischen Daten dazu, ob da, wo mehr oder weniger Verteilung war, Effekte entstanden sind. Es ließe sich erst wirklich beantworten, wenn alle Kinder Nirsevimab bekommen hätten. Das war aber in der letzten Saison nicht der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Professor Rascher, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dr. Rascher (AkdÄ): Grundsätzlich sagt die AkdÄ, dass es den Zusatznutzen wahrscheinlich gibt. Er ist nicht quantifizierbar. Das ist, glaube ich, das Hauptproblem, um das es heute geht. Wir leugnen keinen Zusatznutzen, aber er ist nicht quantifizierbar. Aus meiner klinischen Erfahrung, die etwas her ist, aber über Jahre oder Jahrzehnte ging, ist es so, dass eine schwere RSV-Saison von einer schwächeren abgelöst wurde. In jeder zweiten Saison hatten wir viel mehr Patienten. Deshalb kann man von einer einzigen Saison keine Rückschlüsse ziehen.

Welchen Zusatznutzen wir haben, darum geht es nicht. Wir bewerten heute die Studien. Ich muss Herrn Niehues zustimmen. Wenn man in der MELODY-Studie allein die Mortalität im Nirsevimab-Arm sieht, waren es 4 von 1.900 und im Vergleichsarm 0 von 1.000. Das heißt, es war kein Unterschied da. Wir hätten gerne gehabt, dass im Rahmen einer kontrollierten Studie gezeigt wird, dass weniger Kinder sterben. Das ist das Manko an den Daten, die uns der pU vorlegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Rascher – Wer möchte antworten?

Herr Prof. Dr. Poets (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Tübingen): Darf ich? Ich kann leider meine Hand nicht heben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Poets.

Herr Prof. Dr. Poets (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Tübingen): Ja, es ist nur eine Saison, und es ist eine Klinik, von der ich berichtet habe, völlig richtig. Aber es gibt Veröffentlichungen, zum Beispiel aus Galicien in Spanien, wo Nirsevimab schon länger verfügbar war. Die Zahl der Rückgänge der kranken Kinder dort ist auch sehr eindrucksvoll, zwischen 2.500 und 5.000. Das schwankt, wie Herr Rascher völlig richtig sagt, von Saison zu Saison. Insofern stimme ich zu, ein Jahr ist eigentlich zu wenig, aber mehr haben wir für Deutschland noch nicht.

Der Abfall in der letzten Saison, die ausgewertet wurde – ich habe das mit den Daten, die ich für diese Sitzung zur Vorbereitung eingereicht hatte, kenntlich gemacht und die Grafik hineinkopiert –, ist wirklich ein sehr eindrucksvoller Rückgang der Krankheitslast auf einer populationsbasierten Ebene.

Wir hatten in Tübingen die glückliche Situation, dass wir mit Nirsevimab gut versorgt waren, sodass solche Dinge, die Herr Niehues gerade skizzierte, bei uns nicht zutrafen. Wir hatten durchgängig Nirsevimab verfügbar und deshalb diesen drastischen Abfall von 120 Säuglingen, die aufgenommen werden mussten, auf 37. Das ist natürlich nicht null, aber es ist ein drastischer Rückgang.

Am eindrucksvollsten, wie schon gesagt, war der Rückgang von Intensivstationsaufnahmen von 17 bzw. 13 auf 0. Mehr Daten kann ich jetzt nicht liefern. Wie gesagt, ich bin unabhängig hier und rede als Kinderarzt, der eine Innovation miterleben durfte, die ich wirklich für sehr wichtig halte und auf die ich im nächsten Jahr ungern verzichten möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Poets. – Gibt es Fragen von der Patientenvertretung, dem IQWiG oder den Bänken? – Ich sehe keine. Dann hat Frau Zietze vom pharmazeutischen Unternehmer das Wort, um ihre Erkenntnisse darzustellen. Bitte schön.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Vielen Dank für die Diskussion. Ich möchte aufgreifen, wir haben zwei große, aussagekräftige Studien vorliegen. Die sind vom IQWiG herangezogen worden. Es wurde auch die Metaanalyse herangezogen. Insofern sind wir der Meinung, dass diese Studien als Basis für die Nutzenbewertung eine sehr gute Aussagekraft haben und insofern den eindrucklichen Zusatznutzen, den Nirsevimab hat, zeigen.

Wir haben Vorteile von Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten in allen Wirksamkeitsendpunkten. Wir haben Sensitivitätsanalysen vorgelegt. Gemäß der Methodik, die im Rahmen der Nutzenbewertung erforderlich ist, sieht man eindrucksvoll den aus unserer Sicht erheblichen Zusatznutzen. Wir sind auch auf die Anmerkung des IQWiG bezüglich des 5-Prozent-Kriteriums eingegangen. Aus unserer Sicht sollte man hier für primärpräventive Maßnahmen einen anderen Maßstab ansetzen. Also zwei große Studien, eine sehr große Population, die untersucht wurde, und das bestätigt aus unserer Sicht den erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Zietze, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die Kliniker von der AkdÄ und Herrn Professor Poets. Wir werden das diskutieren, was an Stellungnahmen kam und heute besprochen worden ist. Damit beende ich diese Anhörung und wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke schön und Tschüss.

Schluss der Anhörung: 14:15 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-238-z (Nirsevimab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 29. Oktober 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	7
3.3 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Referenzen	23
Anhang	24

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BPD	Bronchopulmonary Dysplasia
CF	Cystic Fibrosis
CHD	Congenital Heart Disease
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
Hs-CHD	Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JB1	Joanna Briggs Institute
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	Not Reported
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SAE	Serious Adverse Events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WGA	Weeks Gestational Age
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison die nicht Gegenstand der Nutzenbewertung von Nirsevimab vom 15. August 2024 waren.

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

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.07.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 373 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) vom September 2024 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Garegnani L et al., 2021 [3].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- Palivizumab

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCT (n = 3.343)

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Fazit der Autoren

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

Kommentar zum Review:

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

- Sanders SL et al., 2023 [6].

3.2 Systematische Reviews

El-Atawi K et al, 2023 [2].

Efficacy and Safety of Palivizumab as a Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease: An Updated Systemic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

This systematic review and meta-analysis summarizes the current evidence on the prophylactic use of palivizumab for RSV infections in infants and children regarding key outcomes such as mortality, disease severity, and hospital length of stay. We aimed to guide evidence-based recommendations on the role of palivizumab as a prophylactic option for severe RSV disease.

Methodik

Population:

- Infants between 28 days and three months of age

Intervention:

- palivizumab as an immunoprophylactic

Komparator:

- siehe Ergebnisse

Endpunkte:

- hospitalization for RSV infection, admission to ICU, mechanical ventilation for RSV infection, number of children reporting related adverse events, All-cause mortality, and lower respiratory tract infection

Recherche/Suchzeitraum:

MEDLINE via PubMed, Scopus, Cochrane, Web of Science, Embase, and Science Direct from inception till November 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- ROB Tool für RCT, NIH Tool for Kohortenstudien

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 studies were finally included in the final qualitative synthesis; 4 studies were included in the quantitative analysis
- Davon 3 RCT (n = 2.831)

Charakteristika der Population:

- The included studies range from randomized controlled trials to retrospective and prospective cohort studies conducted between 1998 and 2021. The sample sizes range from 42 to 1502 participants.

Study ID	Year	Study design	Sample size	Study's arms		Outcomes
Viguria et al. [26]	2021	Prospective cohort study	142	Palivizumab	No palivizumab	Hospitalized patients
Yei et al. [25]	2021	Retrospective cohort study	415	Palivizumab	No palivizumab	Variables associated with respiratory syncytial virus (RSV)
Simões et al. [24]	2010	Prospective cohort study	191	Palivizumab	Non-RSV hospitalized	lower respiratory tract infections, risk of hospitalization, and ICU admission rate
Giebels et al. [22]	2008	Retrospective cohort study	75	Palivizumab	No palivizumab	Hospital stay per patient and the incidence of milder forms of respiratory illness that did not require hospitalization
McCormick & Southern [20]	2007	National survey study	143	Palivizumab	Placebo	Lower respiratory tract infection and other related adverse events
Simoes et al. [23]	2007	Prospective cohort study	191	Palivizumab	No palivizumab	Lower respiratory tract infection and an atopic diathesis on subsequent recurrent wheezing
Cohen et al. [27]	2005	Phase 2 clinical trial	186	Palivizumab	Placebo	Lower respiratory tract infection and other related adverse events.
Feltes et al. [18]	2003	RCT	1287	15 mg/kg palivizumab (IM)	Placebo	Days of RSV hospitalization, RSV hospital days of increased supplemental oxygen therapy, ICU admission, ICU days stay, Adverse events, Serious adverse events
Subramanian et al. [21]	1998	RCT	42	10 or 15 mg/kg palivizumab	0.9% saline	Safety, tolerance, immunogenicity, and pharmacokinetics of repeat intravenous doses of palivizumab
IMPact-RSV Study Group [19]	1998	RCT	1502	Palivizumab	Placebo	Safety and efficacy of prophylaxis with palivizumab in reducing the incidence of hospitalization

TABLE 2: Study characteristics

RCT: randomized controlled trials, ICU: intensive care unit

Qualität der Studien:

- Feltes et al. (2003), rated a low risk of bias across all domains except for unclear risk for selective reporting and other biases [18]. The IMPact-RSV Study Group (1998) also had a low risk of bias for most domains, with unclear risk for performance and detection bias [19]. Subramanian et al. (1998) had an unclear risk of bias in the selection and performance bias but low risk for the remaining domains [21].

Studienergebnisse:

- All-Cause Mortality: Three studies [18, 19, 20] reported the efficacy of palivizumab and placebo for immunoprophylaxis against RSV regarding all-cause mortality. The analysis estimate showed no significant difference between palivizumab and placebo regarding all-cause mortality (RR=0.69, 95% CI: 0.42 to 1.15, P=0.16). No heterogeneity was detected between the studies as the pooled studies were homogenous (I²=0%, P=0.56) (Figure 3).

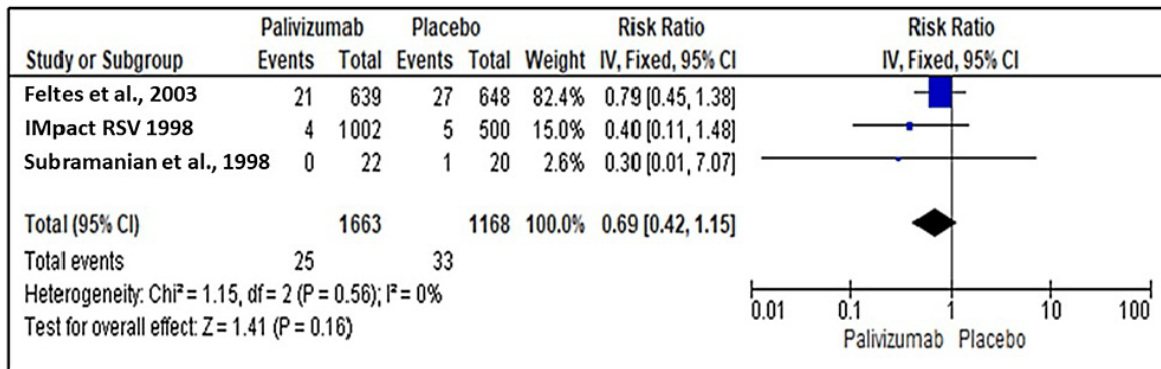


FIGURE 3: Forest plot showing the efficacy of palivizumab therapy regarding all-cause mortality

Feltes et al. (2003) [18], IMpact RSV Study Group (1998) [19], Subramanian et al. (1998) [20]

- Admission to ICU: Two studies reported the efficacy of palivizumab and placebo for Immunoprophylaxis against RSV regarding ICU admission [18,19]. The pooled analysis showed a significant difference between palivizumab and placebo regarding the ICU admission after Immunoprophylaxis, favoring palivizumab over the placebo (RR=0.49, 95% CI: 0.30 to 0.81; P=0.005). No heterogeneity was detected between the studies as the pooled studies were homogenous ($I^2=0\%$, $P=0.64$) (Figure 5).

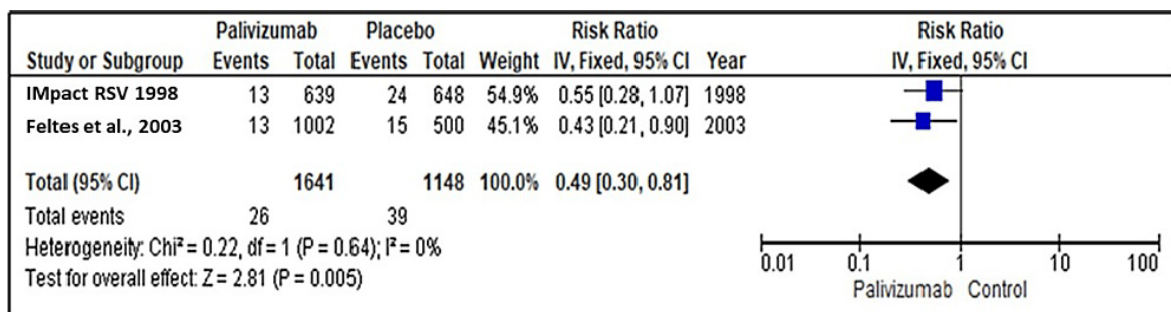


FIGURE 5: Forest plot showing the efficacy of palivizumab prophylaxis regarding ICU admission

ICU: intensive care unit

Feltes et al. (2003) [18], IMpact-RSV Study Group (1998) [19]

- Mechanical Ventilation for RSV Infection: Two studies reported the efficacy of palivizumab and placebo for Immunoprophylaxis against RSV regarding the mechanical ventilation for RSV infection. Palivizumab has no favorable effect in terms of mechanical ventilation reduction (RR=0.75; 95% CI [2]; P=0.48). The pooled studies were heterogeneous ($I^2=59\%$, $P=0.12$), and the heterogeneity could not be resolved due to the limited number of included studies (Figure 6).

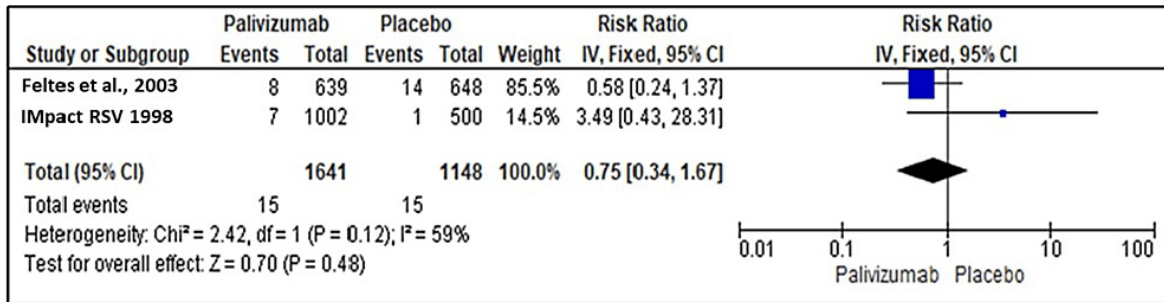


FIGURE 6: Forest plot showing the efficacy of palivizumab prophylaxis regarding mechanical ventilation for RSV infection

RSV: respiratory syncytial virus

Feltes et al. (2003) [18], IMpact-RSV Study Group (1998) [19]

- Adverse Events: Three studies reported the efficacy of palivizumab and placebo for immunoprophylaxis against RSV regarding the number of children reporting related adverse events. Palivizumab showed no favorable effect regarding related adverse events (AE) reduction ($RR=1.09$; 95%CI {0.85, 1.39}; $P=0.5$). No heterogeneity was detected between the pooled studies. The pooled studies were homogenous ($I^2=0\%$, $P=0.86$) (Figure 7).

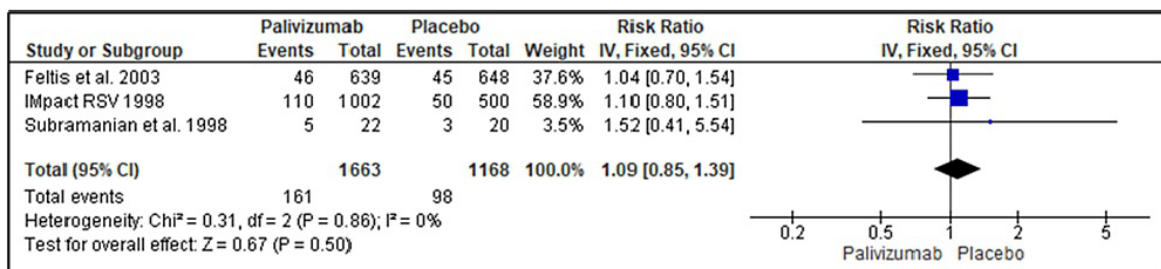


FIGURE 7: Forest plot showing the efficacy of palivizumab prophylaxis regarding the number of adverse events

Feltes et al. (2003) [18], IMpact-RSV Study Group (1998) [19], Subramanian et al. (1998) [21]

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this systematic review and meta-analysis provide high-quality evidence that palivizumab immunoprophylaxis substantially reduces respiratory syncytial virus (RSV) hospitalization rates but may not impact other clinical outcomes like mortality and disease severity in high-risk infants and children. The use of palivizumab should be considered in combination with its high costs and potential adverse effects like injection site reactions. Further research is warranted on the efficacy of palivizumab prophylaxis in reducing ICU admissions, mechanical ventilation, and long-term respiratory morbidity. Cost-effectiveness studies are also needed to guide evidence-based recommendations on the appropriate use of palivizumab for RSV immunoprophylaxis in pediatric populations.

Kommentar zum Review:

- Nur die RCTs wurden dargestellt
- Teilpopulation (28 Tage bis 3 Monate)
- Unklar warum ROB anstatt ROB-2
- Only four RCTs were included in the meta-analysis, and they varied substantially in design, patient population, dosage regimens, and outcome definitions.

Lewis L et al, 2021 [4].

Respiratory syncytial virus bronchiolitis in congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of prevalence rates and palivizumab prophylaxis

Fragestellung

In this study we aimed to systematically review and explore the contemporary literature to determine whether CDH is a "risk factor" for severe RSV bronchiolitis and wanted to evaluate the beneficial use (or otherwise) of palivizumab prophylaxis in infants with CDH.

Methodik

Population:

- Infants

Intervention:

- palivizumab as an immunoprophylactic

Komparator:

- keine

Endpunkte:

- hospitalization with RSV infection bronchiolitis

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed and Scopus from inception to March 2021, update 21 May 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool for RCTs and the Critical Appraisal Skills Programme (CASP) checklist for cohort studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 retrospektive Kohortenstudien (2 in der Analyse)

Charakteristika der Population:

	Fauroux ²⁸	Resch ²⁹	Benoist ³⁰
Year of publication	2020	2017	2016
Study type	Retrospective cohort	Retrospective cohort	Retrospective cohort
Country	France	Austria	France
Single or multicentre	Multi	Single	Multi
Number of complete bronchiolitis seasons (October–March)	4	21	4
Years covered	2009–2013	1993–2014	2009–2013
Number of CDH patients	Mean of 267 per season	29	86

Qualität der Studien:

Table E2: Quality assessment using CASP checklist for cohort studies¹⁸

	Fauroux et al ²⁸	Resch et al ²⁹	Benoist et al ³⁰
Did the study address a clearly focused issue?	Yes	Yes	Yes
Was the cohort recruited in an acceptable way?	Yes	Yes	Yes
Was the exposure accurately measured to minimise bias?	Can't tell (no definition for CDH)	No (indication for prophylaxis was indeterminant)	No (indication for prophylaxis was indeterminant)
Was the outcome accurately measured to minimise bias?	Yes	Yes	Yes
Have the authors identified all important confounding factors?	Can't tell (unclear comorbidity status of control group)	Can't tell	Can't tell
Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis?	Yes	Can't tell	Can't tell
Was the follow up of subjects complete enough?	Yes	Yes	Yes
Was the follow up of subjects long enough?	Yes	Yes	Yes
How precise are the results?	Precise (95% CI's given)	Precise (95% CI's given)	Precise (95% CI's given)
Do you believe the results?	Can't tell (study population not clearly defined)	Can't tell	Can't tell
Can the results be applied to the local population?	Can't tell	Can't tell	Can't tell
Do the results of this study fit with other available evidence?	Can't tell	Yes	Yes
Does the study have implications for practice?	Yes	Yes	Yes

Studienergebnisse:

- Nicht-signifikant RR 1.11 (95% CI, 0.29-4.23; p = .88)

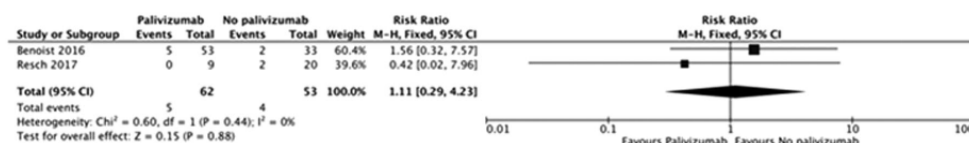


FIGURE 2 Forest plot from two cohort studies showing risk of RSV bronchiolitis in CDH infants with and without palivizumab prophylaxis. CDH, congenital diaphragmatic hernia; CI, confidence interval; RSV, respiratory syncytial virus

Anmerkung/Fazit der Autoren

At the time of writing there is no compelling evidence CDH patients should routinely receive palivizumab prophylaxis.

Kommentar zum Review:

- Geringe Studienzahl
- retrospektive Kohortenstudien
- Studienqualität niedrig

Reicherz F et al, 2024 [5].

Efficacy of Palivizumab Immunoprophylaxis for Reducing Severe RSV Outcomes in Children with Immunodeficiencies: A Systematic Review

Fragestellung

This study aimed to conduct the first systematic review of the evidence supporting the use of palivizumab in children with primary or acquired immunodeficiency.

Methodik

Population:

- children (0–18 years of age) with primary or acquired (secondary) immunodeficiencies, as defined by the studies themselves

Intervention:

- palivizumab as an immunoprophylactic

Komparator:

- No palivizumab prophylaxis; no control

Endpunkte:

- RSV hospitalizations, RSV-related mortality, and hospitalization due to acute respiratory tract infection (ARTI)

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid EMBASE and MEDLINE from inception to July 20, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- ROBINS-I

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 Studien (n = 625)

Charakteristika der Population:

- Siehe Anhang

Qualität der Studien:

Table 3. Risk of Bias Assessment of Non-randomized Studies

Domain	Pre-intervention Domains		At-Intervention Domain	Post-intervention Domains			
	Bias Due to Confounding	Bias in Selection of Participants Into the Study	Bias in Classification of Interventions	Bias due to Deviations from Intended Interventions	Bias Due to Missing Data	Bias in Measurement of Outcomes	Bias in Selection of the Reported Result
Manzoni et al,[12]	Critical	NI	NI	Low	Low	Low	Low
Paes et al,[13]	Critical	NI	NI	Moderate	Low	Low	Low
Mitchell et al,[14]	Critical	NI	NI	Low	Low	Low	Low
Kashiwagi et al,[15]	Critical	NI	NI	Low	NI	Low	Low
Mori et al,[16]	Critical	NI	NI	Low	Low	Low	Low
Teusink-Cross et al,[17]	Critical	NI	NI	Low	NI	Low	Low

The assessment was based on ROBINS-I tool for assessing the risk of bias in non-randomized studies of interventions. For each domain assessed, the options included low/moderate/serious/critical/no information (NI).

Studienergebnisse:

RSV Hospitalizations

- In general, reported RSV hospitalization rates were too low to provide sufficient power for any meaningful statistical comparisons between groups.
- Four studies showed an absence of RSV hospitalization.
- One study reported a non-statistically higher risk of RSV-related hospitalization in children with immunodeficiency (3.1%) compared to infants with complex medical diseases, such as CLD and congenital heart defect (1.7%; reported as $P > .05$), or compared to infants born premature (1.5%; reported as $P > .05$).
- One study reported no RSV hospitalizations.
- However, the large study that included 25 003 children with miscellaneous conditions reported a hospitalization rate of 1.6% overall, compared to 2.5% in immunocompromised children.

RSV Mortality

- The study in HSCT patients reported no RSV-related mortality, without reporting the likelihood of exposure to RSV during the follow-up period, or whether they were isolated due to HSCT.
- Three studies did report that RSV-related mortality is 0%.

Anmerkung/Fazit der Autoren

- There are no studies directly demonstrating the benefit of palivizumab in immunocompromised children.

Kommentar zum Review:

- Keine Meta-Analyse möglich
- Nur Beobachtungsstudien
- The number of synthesized studies was small ($n = 6$), populations were highly heterogeneous, hospitalizations and mortality appeared infrequent in children receiving palivizumab, and the potential pre-intervention risk of bias was high in all studies analyzed.
- Three studies were published by the same group, Paes et al, Manzoni et al, and Mitchell et al, with overlapping populations from the prospective CARESS database. The number of immunocompromised children overlapping between these three studies was not reported.

3.3 Leitlinien

DGPI, 2024 [1].

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern, Version 5.2; S2k-Leitlinie.

Fragestellung

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

Methodik

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

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Nein
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: Nein
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Nächste Überprüfung geplant im 09/2028

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

Der Empfehlungsgrad ist bei allen Kernaussagen anhand der Formulierung ersichtlich:

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

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

Konsensstärke

Starker Konsens Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer

Konsens Zustimmung von > 75 – 95 % der Teilnehmer

mehrheitliche Zustimmung Zustimmung von > 50 – 75 % der Teilnehmer

kein Konsens Zustimmung von bis zu 50 % der Teilnehmer

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

Sonstige methodische Hinweise

- Es liegt noch kein Leitlinienbericht vor.
- Eine ergänzte Langfassung (inkl. Amendment vom September 2024, Version 5.2) wurde 16.09.2024 veröffentlicht.
- Im Amendment 2024 entfällt die Empfehlung 4.6, da sie in der Empfehlung 4.5. erfasst wird. Die Nummerierung der Empfehlungen wird wie in der Erstfassung der Leitlinie beibehalten, d.h. Empfehlung 4.6 fehlt im Amendment 2024.
- Im Amendment 2024 entfällt die Empfehlung 4.17, da sie in der Empfehlung 4.14. erfasst wird. Die Nummerierung der Empfehlungen wird wie in der Erstfassung der Leitlinie beibehalten, d.h. Empfehlung 4.17 fehlt im Amendment 2024.

Passive Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern zur Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen

Empfehlung 4.1	Stand 2023
Kinder, die zu Beginn der RSV-Saison zwei Jahre und älter sind, sollen keine Prophylaxe mit monoklonalen Antikörpern erhalten. <i>Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens</i>	

Empfehlung 4.5	Modifiziert, Stand 2024 (Amendment)
Die Wirksamkeit einer RSV-Prophylaxe mit Palivizumab/Nirsevimab bei Kindern unter 24 Monaten mit schwerer, therapiepflichtiger chronischer Lungenerkrankung (Ausnahme: bronchopulmonale Dysplasie), mit gestörter bronchialer Clearance (cystischer Fibrose [CF], primärer ciliärer Dyskinesie [PCD]), angeborenen Atemwegsfehlbildungen, Zwerchfellhernien oder interstitiellen Lungenerkrankungen ist unklar. Diese Kinder sollen eine Prophylaxe mit Nirsevimab in bzw. vor ihrer ersten RSV-Saison erhalten*. Eine Nirsevimab-Prophylaxe in der zweiten RSV-Saison kann individuell erwogen werden. *in Übereinstimmung mit der STIKO Empfehlung Juni 2024 <i>Abstimmungsergebnis: starke bzw. offene Empfehlung, starker Konsens</i>	

Empfehlung 4.8	Modifiziert, Stand 2024 (Amendment)
Neugeborene und Säuglinge, die nicht zu den aufgeführten Risikogruppen (s. Empfehlung 4.7) gehören mit angeborenen hämodynamisch <u>nicht</u> relevanten Herzfehlern, z.B. • persistierendes Foramen ovale • bikuspidale Aortenklappe • leichte und aktuell nicht therapiebedürftige Pulmonal-, Aortenklappen-, oder Aortenisthmusstenose • kleiner isolierter Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt (ASD/VSD) • kleiner persistierender Ductus arteriosus (PDA) • komplett verschlossenen (operativ oder interventionell) vormals hämodynamisch relevanten Vitien ohne Medikationsbedarf sollen eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab in bzw. vor der ersten RSV-Saison erhalten*. Bei fehlender Verfügbarkeit sollen sie keine Prophylaxe mit Palivizumab erhalten. *in Übereinstimmung mit der STIKO Empfehlung Juni 2024 <i>Abstimmungsergebnis: Starke Empfehlung, starker Konsens</i>	

Empfehlung 4.9	Stand 2023
Bei Vorliegen einer substitutionspflichtigen Hypogammaglobulinämie sollen unabhängig vom Lebensalter und anderen präventiven Maßnahmen polyvalente Immunglobuline zur Prävention respiratorischer Virusinfektionen verabreicht werden. <i>Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens</i>	

Empfehlung 4.10	Stand 2023
Eine RSV-Prophylaxe mit <u>Palivizumab</u> kann bei Kindern unter 24 Monaten mit angeborenen oder erworbenen Formen der schweren Immundefizienz im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risikobewertung durchgeführt werden. <i>Abstimmungsergebnis: offene Empfehlung, starker Konsens</i>	

Empfehlung 4.11	Modifiziert, Stand 2024 (Amendment)
Eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab ist bisher bei Kindern mit angeborenen oder erworbenen Formen der schweren Immundefizienz nicht untersucht. Diese Kinder sollen in bzw. vor ihrer ersten RSV-Saison* eine Prophylaxe mit Nirsevimab erhalten. Eine Nirsevimab-Prophylaxe in der zweiten RSV-Saison kann individuell erwogen werden. *in Übereinstimmung mit der STIKO Empfehlung Juni 2024 <i>Abstimmungsergebnis: Starke Empfehlung, starker Konsens</i>	
Empfehlung 4.12	Modifiziert, Stand 2024 (Amendment)
Kindern ≤ 24 Monate mit • syndromalen Erkrankungen mit erhöhter Infektanfälligkeit • neuromuskulärer Schwäche und dadurch beeinträchtigtem Abhusten und/oder eingeschränkter Lungenfunktion Diese Kinder sollen eine Prophylaxe mit Nirsevimab in bzw. vor ihrer ersten RSV-Saison erhalten*. Eine Nirsevimab-Prophylaxe in der zweiten RSV-Saison kann individuell erwogen werden. Bei fehlender Verfügbarkeit kann eine Prophylaxe mit Palivizumab erwogen werden. *in Übereinstimmung mit der STIKO Empfehlung Juni 2024 <i>Abstimmungsergebnis: Starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens</i>	
Empfehlung 4.13	Stand 2023
Der Einsatz einer RSV-Immunprophylaxe mit dem primären Ziel, rezidivierende obstruktive Episoden oder Asthma im späteren Kindesalter zu verhindern, kann derzeit nicht empfohlen werden. <i>Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens</i>	
Empfehlung 4.14	
Die Wirksamkeit von monoklonalen Antikörpern (Nirsevimab, Palivizumab) zur Verhinderung nosokomialer RSV-Infektionen im stationären Bereich ist nicht ausreichend belegt. In Übereinstimmung mit der Empfehlung der STIKO (Juni 2024) • sollten Neugeborene mit postnatal längerem stationären Aufenthalt Nirsevimab, ggfs. Palivizumab, rechtzeitig vor Entlassung erhalten, wenn der Aufenthalt in die RSV-Saison fällt. • kann eine passive Immunisierung mit Nirsevimab, ggfs. Palivizumab auch bereits während des Klinikaufenthalts erwogen werden, wenn dies zur Vermeidung von nosokomialen Infektionen sinnvoll erscheint. <i>Abstimmungsergebnis: Empfehlung, offene Empfehlung, starker Konsens</i>	

Empfehlung 4.15	Stand 2023
Die Wirksamkeit von Palivizumab oder Nirsevimab zur Behandlung von Patienten mit manifester RSV-Infektion im stationären Bereich ist nicht belegt. Daher sollten Palivizumab oder Nirsevimab nicht zur Therapie von RSV-Infektionen eingesetzt werden.	
<i>Abstimmungsergebnis: Empfehlung, starker Konsens</i>	

Empfehlung 4.16	Modifiziert, Stand 2024 (Amendment)
Bei Säuglingen, die zwischen April und September geboren sind, soll die erste <u>Palivizumab</u>-Dosis oder die <u>Nirsevimab</u>-Gabe* möglichst im Herbst vor Beginn ihrer 1. RSV-Saison, in der Regel zwischen September und November, appliziert werden. (<i>Starke Empfehlung</i>) Neugeborene jeglichen Gestationsalters, die während der RSV-Saison (meist zwischen Oktober und März) geboren werden, sollen Nirsevimab frühzeitig erhalten. Hierzu bietet sich z.B. die U2- Untersuchung entweder bereits in der Geburtsklinik oder eine frühzeitige Terminvereinbarung in einer Arzt-Praxis an. (<i>Starke Empfehlung</i>) Falls Nirsevimab nicht zur Verfügung steht und die Kinder aufgrund des Risikos prioritär Palivizumab erhalten, sollten die vier weiteren Dosen von <u>Palivizumab</u> in 4-wöchentlichen Abständen verabreicht werden. (<i>Empfehlung</i>) Bei Gabe von Palivizumab sollen die 4-Wochen-Intervalle v.a. zum Prophylaxe-Beginn eingehalten werden. (<i>starke Empfehlung</i>) Die Prophylaxe mit <u>Palivizumab/Nirsevimab</u> kann zeitgleich mit aktiven Impfungen gegeben werden*. *in Übereinstimmung mit der STIKO Empfehlung Juni 2024	
<i>Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung/Empfehlung, starker Konsens</i>	

Empfehlung 4.18	Modifiziert, Stand 2024 (Amendment)
Eine RSV-Erkrankung im ersten Lebensjahr führt zwar nicht zur Bildung von schützenden Antikörpern, eine erneute RSV-Erkrankung mit Hospitalisierung ist aber sehr selten. Nach einer labordiagnostisch gesicherten RSV-Infektion soll keine Nirsevimab-Gabe in derselben RSV-Saison erfolgen*. Eine bereits begonnene Palivizumab-Prophylaxe soll abgebrochen werden. *in Übereinstimmung mit der STIKO Empfehlung Juni 2024	
<i>Abstimmungsergebnis: starke Empfehlung, starker Konsens</i>	

Empfehlung 4.19	Neu, Stand 2024 (Amendment)
Für Kinder mit hohem Risiko, deren Mütter eine maternale RSV-Impfung in der Schwangerschaft erhalten haben, wird nach Geburt zusätzlich eine Prophylaxe mit Nirsevimab (bzw. bei Nicht-Verfügbarkeit von Nirsevimab abhängig von den oben gegebenen Empfehlungen Palivizumab) in bzw. vor ihrer ersten RSV-Saison empfohlen*. Zu diesen Risikokindern gehören z.B. • Frühgeborene $\leq 34 + 6$ Schwangerschaftswochen • Kinder mit hämodynamisch relevanter Herzerkrankung, vor allem mit operations- bzw. interventionsbedürftigen Herzfehlern mit signifikantem Links-rechts-Shunt und pulmonaler Überflutung, mit pulmonal-arterieller Hypertonie, mit pulmonal-venöser Stauung oder Zyanose, sowie bei schwerer Herzinsuffizienz unter medikamentöser Therapie • Kindern mit angeborenen oder erworbenen Formen der schweren Immundefizienz • Kinder mit syndromalen Erkrankungen mit erhöhter Infektanfälligkeit, neuromuskulärer Schwäche und dadurch beeinträchtigtem Abhusten und/oder eingeschränkter Lungenfunktion • Kindern mit schwerer, therapiepflichtiger chronischer Lungenerkrankung, mit gestörter bronchialer Clearance (cystischer Fibrose [CF], primärer ciliärer Dyskinesie [PCD]), angeborenen Atemwegsfehlbildungen, Zwerchfellhernien oder interstitiellen Lungenerkrankungen *in Übereinstimmung mit der STIKO Empfehlung Juni 2024	
<i>Abstimmungsergebnis: Empfehlung, starker Konsens</i>	

Aktive Immunisierung inklusive maternaler Impfung

Statement 5.1	Stand 2023
Die rasch zunehmende Verfügbarkeit von aktiven Impfstoffen zur Impfung von Schwangeren und Erwachsenen wird die Möglichkeiten der RSV-Prophylaxe erheblich erweitern. Es wird Aufgabe u.a. der STIKO sein, evidenzbasierte Empfehlungen für den optimalen Einsatz der aktiven Impfung Schwangerer und Erwachsener, gerade auch im Zusammenspiel mit der passiven Immunisierung Neugeborener, zu erarbeiten.	
<i>Abstimmungsergebnis: starker Konsens</i>	

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2024) am 24.07.2024

#	Suchfrage
1	[mh "Respiratory Syncytial Viruses"]
2	[mh "Respiratory Syncytial Virus Infections"]
3	[mh "Respiratory Syncytial Virus Vaccines"]
4	(syncytial AND (virus* OR viral)):ti,ab,kw
5	RSV:ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jul 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 24.07.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"Respiratory Syncytial Viruses"[mh]
2	"Respiratory Syncytial Virus Infections"[mh]
3	"Respiratory Syncytial Virus Vaccines"[mh]
4	rsv[tiab] OR (syncytial[tiab] AND (virus*[tiab] OR viral[tiab]))
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR

#	Suchfrage
	ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	(#6) AND ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 24.07.2024

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	"Respiratory Syncytial Viruses"[mh]
2	"Respiratory Syncytial Virus Infections"[mh]
3	"Respiratory Syncytial Virus Vaccines"[mh]
4	rsv[tiab] OR (syncytial[tiab] AND (virus*[tiab] OR viral[tiab]))
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.07.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI).** Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern; S2k-Leitlinie, Langfassung Version 5.2 (inklusive Amendment) [online]. AWMF-Registernummer 048-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2024-10.pdf.
2. **El-Atawi K, De Luca D, Ramanathan R, Sanchez Luna M, Alsaedi S, Abdul Wahab MG, et al.** Efficacy and safety of palivizumab as a prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV) disease: an updated systemic review and meta-analysis. *Cureus* 2023;15(12):e51375.
3. **Garegnani L, Styrmisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JVA.** Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(11):Cd013757. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013757.pub2>.
4. **Lewis L, Sinha I, Losty PD.** Respiratory syncytial virus bronchiolitis in congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of prevalence rates and palivizumab prophylaxis. *Pediatr Pulmonol* 2022;57(1):239-244.
5. **Reicherz F, Abu-Raya B, Akinseye O, Rassekh SR, Wiens MO, Lavoie PM.** Efficacy of palivizumab immunoprophylaxis for reducing severe RSV outcomes in children with immunodeficiencies: a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2024;13(2):136-143.
6. **Sanders SL, Agwan S, Hassan M, Bont LJ, Venekamp RP.** Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2023(10):Cd009417. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009417.pub3>.

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

Anhang

Table 2. Characteristics and Outcome of Synthesized Studies

Author, Year	Study Design, # Sites, Country, Dates	Population	Sample Size [n Children]	No-Prophylaxis Control Group [y/n]	Palivizumab Prophylaxis	RSV-related Hospitalization [%]	RVI-related Hospitalization [%]	RSV-related Mortality [%]
Manzoni et al,[12]	Prospective observational study, multicenter (n not provided), Canada and Italy; 2001–2014	Children receiving at least one dose of palivizumab: 1) Prematurity 2) Underlying medical disorders other than prematurity, regardless of gestational age ^a Median age (range): no data	14468 1) 9093 2) 4856 (56 immunodeficient patients)	No	100% received prophylaxis Mean doses: no data	1) 2.37% 2) 4.35% (0% immunocompromised infants)	No data	No data
Paes et al,[13]	Prospective observational study, Multicenter (32), Canada; 2005–2017	Children receiving at least one dose of palivizumab: 1) Immunocompromised ^b 2) Complex medical disease (eg, CHD, CLD) 3) Standard indications for palivizumab (eg, premature babies) Median age in months (range): 1) 11.3 (5.7–20.8) 2) 7.7 (3.1–14.4) 3) 3.1 (1.5–5.7)	25003 1) 214 2) 4283 3) 20506	No	100% received prophylaxis Mean doses: 4.5 ± 1.2	1) 3.1% 2) 1.7% 3) 1.5%	1) 15.9% 2) 9.9% 3) 6.2%	No data
Mitchell et al,[14]	Prospective cohort study, multicenter (32), Canada, 10/2005–05/2017	Children receiving at least one dose of palivizumab: 1) Prematurity 2) Bronchopulmonary disease/chronic lung diseases 3) Hemodynamically significant CHD 4) Miscellaneous group (Trisomy 21, Airway anomaly, Neurological disorders, Pulmonary diseases, Multiple conditions, Immunocompromised children, Cardiac disease >2 years, unclassified children) Median age in months (range): 1) 11.3 (5.7–20.8) 2) 7.7 (3.1–14.4) 3) 3.1 (1.5–5.7) Average age: 5.7 ± 6.4 months (no data specific to immunocompromised children)	25003 1) 15 821 2) 2103 3) 2628 4) 4452 (162 immunocompromised)	No	100% received prophylaxis (mean 4 doses, no data on immunocompromised children)	2.5% among immunocompromised children	No data	No data
Kashiwagi et al,[15]	Prospective cohort study, multicenter (64), Japan, 12/2013–12/2015	Newborns, Infants and children (<24 months): 1) Immunocompromised conditions ^c 2) Down syndrome Median age (range): 11.5 (0–24) months	272 ^d 1) 167 2) 138	No	100% received prophylaxis Mean doses: 5.3 ± 2.4	1) 0% 2) 1.45%	No data	0%
Mori et al,[16]	Prospective cohort study, multicenter (6), Japan, 10/2010–03/2012	Newborns, infants and children (<24 Months) with immunocompromised conditions ^e Mean age: 14.2 months (range: no data)	30 28 received palivizumab 26 completed the study	No	93% received prophylaxis (28/30) Mean doses: 6.2 ± 1.25	0%	No data	0%

Table 2. Continued

Author, Year	Study Design, # Sites, Country, Dates	Population	Sample Size [n Children]	No-Prophylaxis Control Group [y/n]	Palivizumab Prophylaxis	RSV-related Hospitalization [%]	RVI-related Hospitalization [%]	RSV-related Mortality [%]
Teusink-Cross et al,[17]	Retrospective chart review, single center, United States; 2013–2016	Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Patients receiving palivizumab prophylaxis between 2013–2016. In 2015/16 palivizumab prophylaxis was strictly limited to AAP guidelines. Underlying condition for HSCT not provided. Median age: no data	1) 2013/14 RSV season: 15 2) 2014/15 RSV season: 16 3) 2015/16 RSV season: 3	No	100% received prophylaxis ^f	2013/14: 0% 2014/15: 0% 2015/16: 0%	No data	2013/14: 0% 2014/15: 0% 2015/16: 0%

Abbreviations: CLD, chronic lung disease; CHD, congenital heart disease; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; ND, not defined; RSV, respiratory syncytial virus; RVI, respiratory viral infection; SCID, severe combined immunodeficiency.

^aBronchopulmonary Dysplasia, hemodynamically significant CHD, neuromuscular and pulmonary disorders, airway anomalies, cystic fibrosis, Down syndrome, miscellaneous dysmorphicological and genetic disorders, primary immunodeficiency syndromes and other immunocompromised conditions (not further specified).

^bImmunocompromising conditions: Unclassified immunodeficiency (n = 14). Primary immunodeficiency (n = 63): Chronic granulomatous disease (n = 3), common variable immunodeficiency (n = 2), DiGeorge syndrome (n = 22), hemophagocytic lymph histiocytosis (n = 2), Immunoglobulin A deficiency (n = 2), Interleukin-10 receptor deficiency (n = 3), congenital severe neutropenia (n = 5), SCID (n = 22), Immune dysregulation (n = 1), Wiskott-Aldrich syndrome (n = 1). Secondary immunodeficiency (n = 137): Aplastic anemia (n = 2), Asplenia (n = 5), Short gut syndrome (n = 4), chemotherapy (n = 15), solid organ transplantation (n = 16), HSCT (n = 29), secondary immunodeficiency (eg, HIV, steroid therapy, radiation, severe liver disease, malignancy) (n = 60), other (n = 7).

^cImmunocompromising conditions: Myelosuppressive chemotherapy (n = 68), solid organ transplantation (n = 33), HSCT allograft (n = 25), immunosuppressive therapy (n = 21), others (n = 17), chronic peritoneal dialysis/hemodialysis (n = 16), congenital nephrotic syndrome (n = 5), primary immunodeficiency syndrome with abnormal T-cell function (n = 16), high-dose adrenocortical steroid therapy (n = 15), autologous HSCT (n = 3), bone marrow failure (eg, aplastic anemia) (n = 3), use of biologics (n = 2), acquired T-cell dysfunction (eg, AIDS) (n = 1).

^dStudy population (n = 304): One infant had down syndrome and an undefined immunodeficiency. Palivizumab effectiveness data were provided for 288 infants. Thirteen infants did not meet the inclusion criteria, 3 patients were hospitalized for RSV infection at the initial palivizumab administration. Full data is available for 272 patients.

^eImmunocompromising conditions: Immunodeficiencies (n = 4), Down syndrome (n = 5), solid organ transplantation (n = 8), bone marrow transplantation (n = 4), immunosuppressive chemotherapy (n = 5), high-dose corticosteroid therapy (n = 6), and other immunosuppressive therapy (n = 11).

^f51 doses in 2013–2014 (11 doses outside AAP guidelines), 58 doses in 2014–2015 (9 doses outside AAP guidelines), and 15 doses in 2015–2016 (0 doses outside AAP guidelines).

Abbildung: Reicherz F et al, 2024 Charakteristika der Population [5]