

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Nirsevimab (Beyfortus®)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 29.02.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	36

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

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab für die Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung .....	15
Tabelle 1-8: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab für die Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung.....	18
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	34
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	35

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CHD	Angeborener Herzfehler
GA	Gestationsalter
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
LRTI	Infektion der unteren Atemwege
NOCD	Neuaufretende, chronische Erkrankung
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
RD	Risk Difference
RR	Rate Ratio bzw. Risk Ratio
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Lützowstraße 107 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Sanofi Winthrop Industrie
<b>Anschrift:</b>	82 avenue Raspail 94250 Gentilly Frankreich

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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



### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<i>„Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison“<sup>1</sup></i>	31.10.2022	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p><sup>1</sup> Eine Erstattungsfähigkeit für Nirsevimab in Deutschland liegt aus Sicht des G-BA nach § 23 SGB V ausschließlich bei Kindern vor, für die eine sogenannte Sekundärprophylaxe als Schutz vor einer schweren RSV-Infektion angezeigt ist. Spezifisch betrifft dies Kinder in ihrer ersten RSV-Saison mit Risikofaktoren für eine schwere-Infektion. Dazu zählen Frühgeborene mit einem Gestationsalter ≤ 35 Wochen sowie Säuglinge mit einer bronchopulmonalen Dysplasie oder einem angeborenen, hämodynamisch relevanten Herzfehler. Somit weicht das im Dossier behandelte Anwendungsgebiet vom Wortlaut der Fachinformation ab.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

Nirsevimab ist zugelassen zur „Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison“. Als Antikörper neutralisiert Nirsevimab das Atemwegspathogen RSV. Somit wird durch Nirsevimab eine passive Immunisierung zum Schutz vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion erreicht; es handelt sich dementsprechend nicht um einen Impfstoff. Eine Erstattungsfähigkeit ist nach § 23 Sozialgesetzbuch (SGB) V nur im Kontext einer notwendigen medizinischen Vorsorgeleistung gegeben, die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) unter dem Begriff „Sekundärprophylaxe“

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

subsummiert wird. Entsprechend unterliegen nur Kinder<sup>1</sup> mit einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion und somit mit Indikation einer Sekundärprophylaxe der Fragestellung des vorliegenden Dossiers.

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

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

- Palivizumab

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

- Beobachtendes Abwarten

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

Sanofi möchte dabei auf folgenden Sachverhalt hinweisen: Der im Informationsschreiben des G-BA referenzierte Therapiehinweis wurde kürzlich angepasst, wobei die neue Evidenz zu Nirsevimab berücksichtigt wurde. Schlussendlich spricht der Therapiehinweis nun vergleichbare Empfehlungen für die wirtschaftliche Anwendung der beiden Antikörper Nirsevimab und Palivizumab zur RSV-Prophylaxe aus. Die Charakterisierung der Population 1A und der Population 2A in Modul 3A orientiert sich entsprechend an diesen Empfehlungen des Therapiehinweises von 2023, da die Größe der Populationen gemäß der heutigen bzw. zukünftigen Versorgungsrealität hergeleitet werden soll. Es ist jedoch anzumerken, dass seitens des G-BA

---

<sup>1</sup> Vereinfachend wird in dem vorliegenden Dossier für Neugeborene (bis zum 28. Lebenstag), Säuglinge (29. Lebenstag bis zum vollendeten 12. Lebensmonat) und Kleinkinder (2. bis zum vollendeten 3. Lebensjahr) der Oberbegriff „Kinder“ verwendet. Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers umfasst aufgrund des Einsatzes von Nirsevimab als RSV-Prophylaxe im Rahmen der ersten RSV-Saison nur Neugeborene und Säuglinge.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nicht alle Risikofaktoren, die eine Indikation für eine Sekundärprophylaxe darstellen, berücksichtigt werden.

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

Anders stellt sich die Situation für die im Rahmen des Moduls 4A zu beantwortende Fragestellung hinsichtlich des Zusatznutzens von Nirsevimab dar. Hier ist, in Anlehnung an die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung eine Betrachtung der Versorgungssituation ohne das zu bewertende Arzneimittel angebracht. Entsprechend sind für die Definition und Zuordnung der Populationen in Modul 4A die vor Herbst 2023 geltenden Empfehlungen der Leitlinie und des Therapiehinweises für die RSV-Prophylaxe zu berücksichtigen (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.2.2).

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

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

Bestimmte Kinder haben ein erhöhtes Risiko an einer RSV-bedingten LRTI zu erkranken und sind daher besonders vulnerabel. Zu dieser Gruppe mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion gehören z. B. Frühgeborene mit einem Gestationsalter (GA)  $\leq 35$  Wochen sowie Kinder mit einer BPD, einem hämodynamisch relevanten CHD, Trisomie 21 oder einer Immunschwäche. Daraus ergibt sich folgende übergeordnete Fragestellung dieses Dossiers:

Was ist der Nutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison?

In der Behandlungssituation bis September 2023 (dem Zeitpunkt des Markteintritts von Nirsevimab) war für Kinder bisher nur Palivizumab zur RSV-Prophylaxe zugelassen. Allerdings kommt die Prophylaxe mit Palivizumab nicht für alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion infrage. Lediglich für Frühgeborene im Alter von unter sechs Monaten und einem GA  $\leq 35$  Wochen sowie Kinder mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD besteht die Möglichkeit einer RSV-Prophylaxe mit dem Antikörper Palivizumab, der während der RSV-Saison monatlich verabreicht werden muss. Für Kinder mit anderen Grunderkrankungen stellt Nirsevimab trotz des erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen der ersten RSV-Saison die einzige Möglichkeit zur Prophylaxe dar, da Palivizumab bei diesen Kindern nicht zugelassen ist.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der Studie MEDLEY für die Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. In der Studie MEDLEY wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab im Vergleich zu Palivizumab anhand von patientenrelevanten Endpunkten untersucht. Die untersuchten Endpunkte lassen sich den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität als Teil der Sicherheit erhoben wurde. Zur Beantwortung der Fragestellung 1A wurde im vorliegenden Dossier neben der gesamten MEDLEY-Studienpopulation ebenfalls eine Teilpopulation dargestellt. Diese Teilpopulation umfasst die Kinder, die gemäß den damaligen deutschen Empfehlungen eindeutig für Palivizumab geeignet sind und somit mit hoher Sicherheit der Fragestellung 1A mit Palivizumab als zVT zuzuordnen sind (siehe Modul 3A und 4A). Dies gewährleistet eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MEDLEY auf den deutschen Versorgungskontext.

Für Fragestellung 2A beruht die vorliegende Nutzenbewertung auf den Ergebnissen der Studien D5290C00003 und HARMONIE sowie deren meta-analytischer Zusammenfassung. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien. Bei der Studie D5290C00003 wurde Nirsevimab mit Placebo und bei der Studie HARMONIE mit keiner Intervention verglichen. Durch eine angemessene Versorgung der Studienteilnehmer im Falle einer Infektion, die mittels einer bedarfsgerechten Begleitbehandlung gewährleistet wurde, ist die zVT beobachtendes Abwarten jeweils adäquat umgesetzt. Die in beiden Studien untersuchten Endpunkte lassen sich den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität jeweils als Teil der Sicherheit erhoben wurde.

Zur Beantwortung der Fragestellung 2A wurden die gesamte Studienpopulation sowie eine Teilpopulation der Studie D5290C00003 dargestellt. Die Kinder der Teilpopulation kennzeichnet ein Gewicht unter fünf Kilogramm zu Beginn der Studie, sodass diese Kinder mit 50 mg die korrekte Dosierung von Nirsevimab erhalten haben. Bei der Gesamtpopulation wurden die Kinder mit einem Gewicht ab fünf Kilogramm unterdosiert, da sie anstelle der zulassungskonformen 100 mg ebenfalls 50 mg Nirsevimab injiziert bekamen. Die Studie D5290C00003 schloss gesunde Frühgeborene mit einem GA von 29 Wochen bis 34 Wochen plus sechs Tage ein, die somit trotz des erhöhten Risikos für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion nicht für Palivizumab geeignet waren und daher der Fragestellung 2A zuzuordnen sind (siehe Modul 3A und 4A). Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Teilpopulation der Studie D5290C00003 daher ohne Limitationen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Aufgrund der Nicht-Eignung der Kinder für Palivizumab innerhalb der Fragestellung 2A lautet die korrekte zVT beobachtendes Abwarten. Diese zVT kann in der Studie D5290C00003 als hinreichend umgesetzt betrachtet werden, da die Kinder zu Beginn

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eine Placebo-Gabe erhielten und danach im Krankheitsfall angemessen versorgt und behandelt wurden.

Für die Fragestellung 2A wurden ebenfalls die Ergebnisse der Studie HARMONIE für alle Frühgeborenen mit einem GA von 29 bis 35 Wochen (Dossierpopulation) dargestellt. Aufgrund der Nicht-Eignung der Kinder für Palivizumab innerhalb der Fragestellung 2A lautet die korrekte zVT beobachtendes Abwarten. Diese zVT kann in der Studie HARMONIE als hinreichend umgesetzt betrachtet werden, da die Kinder keine Intervention erhielten und danach im Krankheitsfall angemessen versorgt und behandelt wurden.

Da das Design der Studien D5290C00003 und HARMONIE z. B. hinsichtlich der Intervention und Erhebung einzelner Endpunkte sowie die Charakteristika der eingeschlossenen Kinder der Teilpopulation bzw. Dossierpopulation ausreichend vergleichbar waren, konnte eine aggregierte meta-analytische Auswertung für die Fragestellung 2A durchgeführt werden.

### Fragestellung 1A

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

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

Endpunkt	Nirsevimab vs. Palivizumab		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
<b>MEDLEY – Teilpopulation</b>			
<b>Mortalität</b>			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben			
<b>Morbidität</b>			
RSV-bedingte LRTI	0,48 [0,07; 3,38] 0,48 [0,07; 3,43] -0,9 [-3,5; 1,7]	0,4622 0,4624 0,5057	Kein größerer oder geringerer Nutzen
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,48 [0,07; 3,38] 0,48 [0,07; 3,43] -0,9 [-3,5; 1,7]	0,4622 0,4624 0,5057	
<b>Sicherheit</b>			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge	1,42 [0,15; 13,50] 1,43 [0,15; 13,85] 0,4 [-1,8; 2,6]	0,7604 0,7602 0,7442	Kein größerer oder geringerer Schaden



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Nirsevimab vs. Palivizumab		Zusatznutzen	
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert		
UE	0,99 [0,87; 1,12] 0,96 [0,57; 1,61] -0,8 [-10,3; 8,8]	0,8767 0,8773 0,8769		
Schwere UE	0,92 [0,55; 1,55] 0,91 [0,49; 1,68] -1,2 [-9,2; 6,7]	0,7555 0,7561 0,7589		
SUE	0,88 [0,58; 1,32] 0,84 [0,50; 1,44] -2,9 [-12,2; 6,4]	0,5304 0,5329 0,5393		
AESI: Hypersensibilität <sup>1,2</sup>	-	-		
AESI: Thrombozytopenie <sup>2</sup>	2,38 [0,12; 49,12] 2,39 [0,11; 50,21] 0,6 [-1,1; 2,3]	0,5752 0,5746 0,5031		
AESI: Erkrankungen des Immun- komplexes <sup>1,2</sup>	-	-		
AESI: NOCD	1,43 [0,06; 34,74] 1,43 [0,06; 35,34] 0,2 [-1,4; 1,7]	0,8275 0,8274 0,8156		
Therapieabbruch aufgrund von UE <sup>1</sup>	-	-		
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>				
SOC: Herzerkrankungen; PT: Jeglicher	0,38 [0,15; 0,93] 0,36 [0,14; 0,93] -5,4 [-11,0; 0,2]	0,0350 0,0353 0,0594		Kein größerer oder geringerer Schaden
<b>MEDLEY – Gesamtpopulation</b>				
<b>Mortalität</b>				
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben				
<b>Morbidität</b>				
RSV-bedingte LRTI	0,67 [0,15; 2,97] 0,67 [0,15; 3,00] -0,3 [-1,6; -0,9]	0,5969 0,5970 0,6181	Kein größerer oder geringerer Nutzen	
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,50 [0,07; 3,54] 0,50 [0,07; 3,57] -0,3 [-1,3; 0,7]	0,4892 0,4893 0,5275		
<b>Sicherheit</b>				
<i>Gesamtraten</i>				
UE mit Todesfolge	2,48 [0,29; 21,10] 2,49 [0,29; 21,39] 0,5 [-0,5; 1,4]	0,4070 0,4064 0,3212	Kein größerer oder geringerer Schaden	
UE	1,02 [0,94; 1,12] 1,08 [0,80; 1,46] 1,6 [-4,6; 7,8]	0,6180 0,6147 0,6166		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Nirsevimab vs. Palivizumab		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
Schwere UE	0,99 [0,63; 1,57] 0,99 [0,60; 1,63] -0,1 [-3,9; 3,7]	0,9666 0,9666 0,9667	
SUE	1,04 [0,73; 1,50] 1,05 [0,69; 1,59] 0,5 [-4,0; 5,1]	0,8218 0,8216 0,8205	
AESI: Hypersensibilität <sup>2</sup>	1,49 [0,06; 36,41] 1,49 [0,06; 36,66] 0,1 [-0,5; 0,7]	0,8076 0,8076 0,7934	
AESI: Thrombozytopenie <sup>2</sup>	2,48 [0,12; 51,49] 2,49 [0,12; 51,94] 0,2 [-0,4; 0,9]	0,5573 0,5571 0,4828	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes <sup>1,2</sup>	-	-	
AESI: NOCD	2,48 [0,12; 51,49] 2,49 [0,12; 51,94] 0,2 [-0,4; 0,9]	0,5573 0,5571 0,4828	
Therapieabbruch aufgrund von UE	1,49 [0,06; 36,41] 1,49 [0,06; 36,66] 0,1 [-0,5; 0,7]	0,8076 0,8076 0,7934	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen; PT: Jeglicher	0,36 [0,18; 0,72] 0,34 [0,17; 0,71] -3,8 [-6,7; -0,9]	0,0040 0,0040 0,0098	Kein größerer oder geringerer Schaden
<sup>1</sup> Es traten keine Ereignisse auf. <sup>2</sup> Es werden Ergebnisse der Erhebung der AESI basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes dargestellt. AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR <sup>2</sup> : Rate Ratio (Morbidität) bzw. Risk Ratio (Sicherheit); RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

**Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Morbidität**

Nirsevimab schützt die Kinder in der Studie MEDLEY hochwirksam vor einer RSV-bedingten LRTI<sup>3</sup> und einer RSV-bedingten Hospitalisierung. Beide Ereignisse traten nur bei zwei Kindern

<sup>2</sup> Mithilfe des Poisson-Regressionsmodells wird ein Rate Ratio als Effektschätzer bei den Endpunkten zur Morbidität berechnet. Dieses ist analog zum Risk Ratio zu interpretieren, sodass für beide Ratios die identische Abkürzung verwendet wird.

<sup>3</sup> Es wurden alle RSV-bedingten Infektionen der unteren Atemwege erfasst, die ambulant oder stationär behandelt wurden. Im vorliegenden Dossier setzt die RSV-bedingte Infektion der unteren Atemwege als Studienendpunkt immer eine ärztliche Behandlung voraus.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(0,8 %) des Nirsevimab-Arms der MEDLEY – Teilpopulation auf; bei der MEDLEY – Gesamtpopulation wurden vier (0,6 %) RSV-bedingte LRTI und zwei (0,3 %) RSV-bedingte Hospitalisierungen verzeichnet. Dadurch werden z. B. auch Aufenthalte auf der Intensivstation vermieden. Unterschiede zwischen Nirsevimab und Palivizumab zeigen sich nicht, sodass kein Zusatznutzen für diese Endpunktkategorie abgeleitet wird.

### Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Sicherheit

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

### Fragestellung 2A

Der Zusatznutzen von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison, die nicht für Palivizumab geeignet sind, wird anhand der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte der Studien D5290C00003 und HARMONIE abgeleitet. Die Verabreichung eines Placebos bzw. keiner Intervention gilt als adäquate Umsetzung der zVT beobachtendes Abwarten, da die Kinder im Krankheitsfall aufgrund der fehlenden Einschränkungen bei der Begleittherapie bestmöglich behandelt werden konnten. Zusätzlich wurde für die Ableitung des Zusatznutzens bei der Fragestellung 2A eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) vorgenommen.

Tabelle 1-8: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Nirsevimab für die Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
<b>D5290C00003 – Teilpopulation</b>			
<b>Mortalität</b>			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben			
<b>Morbidität</b>			
RSV-bedingte LRTI	0,14 [0,06; 0,31] 0,13 [0,05; 0,29] -7,7 [-11,1; -4,3]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,12 [0,03; 0,41] 0,11 [0,03; 0,40] -4,0 [-6,4; -1,5]	0,0008 0,0007 0,0016	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen	
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert		
<b>Sicherheit</b>				
<i>Gesamtraten</i>				
UE mit Todesfolge	0,34 [0,06; 2,00] 0,33 [0,06; 2,01] -0,7 [-2,0; 0,6]	0,2303 0,2303 0,2849	Kein größerer oder geringerer Schaden	
UE	1,00 [0,94; 1,06] 0,98 [0,66; 1,45] -0,3 [-5,3; 4,8]	0,9138 0,9141 0,9139		
Schwere UE	0,48 [0,32; 0,72] 0,44 [0,28; 0,69] -7,8 [-12,4; -3,1]	0,0004 0,0004 0,0010		
SUE	0,58 [0,42; 0,79] 0,52 [0,36; 0,76] -8,9 [-14,4; -3,5]	0,0006 0,0007 0,0012		
AESI: Hypersensibilität	2,52 [0,12; 52,35] 2,53 [0,12; 52,84] 0,3 [-0,5; 1,0]	0,5500 0,5498 0,4746		
AESI: Thrombozytopenie <sup>1</sup>	-	-		
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes	-	-		
AESI: NOCD	0,10 [0,00; 2,09] 0,10 [0,00; 2,09] -0,8 [-1,9; 0,3]	0,1383 0,1378 0,1637		
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>				
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums; PT: Nasenverstopfung	2,32 [1,19; 4,52] 2,43 [1,21; 4,89] 4,6 [1,5; 7,6]	0,0139 0,0128 0,0036		Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Abdominalschmerz	0,31 [0,10; 0,95] 0,31 [0,10; 0,95] -1,9 [-3,9; 0,1]	0,0409 0,0408 0,0681		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Leistenbruch	0,13 [0,03; 0,59] 0,12 [0,03; 0,58] -2,4 [-4,4; -0,5]	0,0085 0,0083 0,0151		
<i>Häufige schwere UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Jeglicher	0,40 [0,26; 0,63] 0,37 [0,23; 0,60] -8,3 [-12,7; -3,9]	< 0,0001 < 0,0001 0,0002	Kein größerer oder geringerer Schaden	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Bronchiolitis	0,25 [0,09; 0,73] 0,25 [0,08; 0,72] -2,6 [-4,8; -0,4]	0,0111 0,0110 0,0235		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Infektion der unteren Atemwege	0,37 [0,15; 0,90] 0,36 [0,14; 0,90] -2,4 [-4,8; -0,0]	0,0286 0,0286 0,0493	
<i>Häufige SUE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Jeglicher	0,50 [0,35; 0,72] 0,45 [0,30; 0,69] -9,0 [-14,0; -3,9]	0,0002 0,0002 0,0005	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Bronchiolitis	0,31 [0,14; 0,68] 0,30 [0,14; 0,68] -3,8 [-6,7; -1,0]	0,0036 0,0035 0,0090	
<b>D5290C00003 – Gesamtpopulation</b>			
<b>Mortalität</b>			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben			
<b>Morbidität</b>			
RSV-bedingte LRTI	0,27 [0,17; 0,44] 0,25 [0,15; 0,42] -6,9 [-9,7; -4,1]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,20 [0,09; 0,45] 0,19 [0,08; 0,44] -3,3 [-5,5; -1,4]	0,0001 < 0,0001 0,0005	
<b>Sicherheit</b>			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge	0,33 [0,06; 1,97] 0,33 [0,05; 1,97] -0,4 [-1,2; 0,3]	0,2236 0,2235 0,2805	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	0,99 [0,95; 1,04] 0,94 [0,68; 1,30] -0,7 [-4,4; 3,0]	0,7162 0,7185 0,7165	
Schwere UE	0,64 [0,46; 0,87] 0,60 [0,42; 0,86] -4,6 [-8,0; -1,2]	0,0053 0,0056 0,0088	
SUE	0,66 [0,51; 0,86] 0,62 [0,45; 0,84] -5,8 [-9,7; -1,9]	0,0022 0,0024 0,0038	
AESI: Hypersensibilität	0,82 [0,20; 3,44] 0,82 [0,20; 3,46] -0,1 [-0,9; 0,7]	0,7913 0,7913 0,7975	
AESI: Thrombozytopenie <sup>1</sup>	-	-	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes <sup>1</sup>	-	-	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
AESI: NOCD	0,49 [0,12; 1,97] 0,49 [0,12; 1,98] -0,4 [-1,3; 0,5]	0,3182 0,3184 0,3634	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Abdominalschmerz	0,30 [0,11; 0,81] 0,29 [0,11; 0,81] -1,5 [-2,8; -0,1]	0,0180 0,0180 0,0361	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; PT: Leistenbruch	0,12 [0,03; 0,58] 0,12 [0,03; 0,58] -1,5 [-2,6; -0,3]	0,0080 0,0079 0,0153	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankung; PT: Durch Pilze verursachte Hautinfektion	0,31 [0,10; 0,94] 0,31 [0,10; 0,94] -1,2 [-2,4; 0,1]	0,0386 0,0386 0,0667	
<i>Häufige schwere UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Jeglicher	0,59 [0,42; 0,83] 0,56 [0,38; 0,81] -4,7 [-7,9; -1,4]	0,0024 0,0026 0,0047	Kein größerer oder geringerer Schaden
<i>Häufige SUE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Jeglicher	0,61 [0,45; 0,81] 0,57 [0,41; 0,79] -5,8 [-9,5; -2,2]	0,0008 0,0009 0,0018	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Bronchiolitis	0,47 [0,26; 0,86] 0,46 [0,25; 0,86] -2,3 [-4,4; -0,3]	0,0144 0,0145 0,0260	
<b>HARMONIE – Dossierpopulation</b>			
<b>Mortalität</b>			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
<b>Morbidität</b>			
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,16 [0,03; 0,70] 0,15 [0,03; 0,68] -3,05 [-5,36; -0,74]	0,0157 0,0141 0,0098	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Sehr schwere RSV-bedingte LRTI	0,12 [0,02; 1,00] 0,12 [0,01; 0,98] -2,03 [-3,85; -0,20]	0,0503 0,0480 0,0297	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
<b>Sicherheit</b>			
<i>Gesamtraten</i>			
UE mit Todesfolge <sup>1</sup>	-	-	Kein größerer oder geringerer Schaden
UE	1,08 [0,87; 1,33] 1,12 [0,81; 1,56] 2,68 [-4,92; 10,28]	0,4905 0,5445 0,4897	
Schwere UE	1,90 [0,58; 6,24] 1,92 [0,57; 6,45] 1,20 [-0,97; 3,37]	0,2910 0,4354 0,2779	
SUE	1,19 [0,57; 2,49] 1,20 [0,55; 2,60] 0,75 [-2,49; 3,99]	0,6516 0,8002 0,6504	
AESI: Hypersensibilität	4,75 [0,23; 98,47] 4,78 [0,23; 99,91] 0,63 [-0,24; 1,51]	0,3141 0,2658 0,1560	
AESI: Thrombozytopenie <sup>1</sup>	-	-	
AESI: Erkrankungen des Immunkomplexes <sup>1</sup>	-	-	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; PT: Rhinorrhö	0,30 [0,11; 0,80] 0,29 [0,10; 0,79] -3,76 [-6,66; -0,86]	0,0163 0,0175 0,0110	Kein größerer oder geringerer Schaden
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Jeglicher	1,35 [1,02; 1,80] 1,49 [1,02; 2,17] 7,22 [0,49; 13,94]	0,0383 0,0456 0,0355	
<b>Meta-Analyse: D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation)</b>			
<b>Mortalität</b>			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
<b>Morbidität</b>			
RSV-bedingte Hospitalisierung	0,13 [0,05; 0,37] 0,12 [0,05; 0,34] -3,63 [-5,54; -1,72]	< 0,0001 < 0,0001 0,0002	Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
<b>Sicherheit</b>			
<i>Gesamtraten</i>			
UE	1,01 [0,95; 1,07] 1,06 [0,82; 1,36] 0,61 [-3,59; 4,82]	0,8465 0,6480 0,7752	Kein größerer oder geringerer Schaden
Schwere UE	0,55 [0,38; 0,81] 0,53 [0,34; 0,80] -0,41 [-2,38; 1,56]	0,0026 0,0029 0,6832	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Nirsevimab vs. beobachtendes Abwarten		Zusatznutzen
	RR [95%-KI] OR [95%-KI] RD [95%-KI]	p-Wert	
SUE	0,65 [0,49; 0,87] 0,61 [0,43; 0,85] -1,77 [-4,55; 1,02]	0,0035 0,0038 0,2129	
AESI: Hypersensibilität	3,46 [0,41; 29,60] 3,48 [0,41; 29,87] 0,44 [-0,13; 1,01]	0,2565 0,2556 0,1301	
<i>Häufige UE nach SOC und PT mit signifikantem Effektschätzer</i>			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; PT: Nasenverstopfung	1,84 [1,07; 3,15] 1,89 [1,08; 3,32] 2,27 [0,27; 4,28]	0,0267 0,0264 0,0264	Kein größerer oder geringerer Schaden
<sup>1</sup> Es traten keine Ereignisse auf. AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; LRTI: Infektion der unteren Atemwege; NOCD: Neuauftretende, chronische Erkrankung; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risk Difference; RR: Rate Ratio (Morbidität) bzw. Risk Ratio (Sicherheit); RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

**Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Morbidität**

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein deutlicher und klinisch relevanter Vorteil von Nirsevimab. Ein Zusatznutzen einer RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab gegenüber beobachtendem Abwarten ergibt sich für die Vermeidung RSV-bedingter LRTI und RSV-bedingter Hospitalisierungen – beides Kennzeichen eines schweren Verlaufs einer RSV-Infektion. Ein bedeutsamer Anteil an Kindern weist ein erhöhtes Risiko für diesen schweren Verlauf auf, war aber vor der Zulassung von Nirsevimab nicht für eine Prophylaxe mit Palivizumab geeignet (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2). Für diese Kinder besteht außer einer unspezifischen, rein symptomatischen Behandlung der LRTI keine andere Therapieoption. Bei der Studie D5290C00003 sind 9 % der Kinder in der Teilpopulation, die Placebo erhalten haben, an einer RSV-bedingten LRTI erkrankt. Mit 9,5 % ist der Anteil in der Gesamtpopulation vergleichbar. Dem gegenüber stehen die Kinder, die zu Beginn der RSV-Saison Nirsevimab als RSV-Prophylaxe injiziert bekommen haben. Der Anteil an RSV-bedingten LRTI beträgt im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation nur 1,2 % und somit signifikant weniger als im Placebo-Arm (Rate Ratio (RR): 0,14 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,06; 0,31], p-Wert: < 0,0001). Auch unter Berücksichtigung der mit Nirsevimab unterdosierten Kinder in der Gesamtpopulation (50 mg Nirsevimab anstelle von 100 mg bei Kindern mit einem Körpergewicht ab fünf Kilogramm an Tag 1) besteht der signifikante Vorteil von Nirsevimab gegenüber Placebo bezüglich der RSV-bedingten LRTI ebenfalls in der Gesamtpopulation (RR: 0,27 [95%-KI: 0,17; 0,44], p-Wert: < 0,0001). Ebenfalls hinsichtlich der RSV-bedingten Hospitalisierung besteht ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber Placebo. Dieser Vorteil ist sowohl für die Teilpopulation (RR: 0,12 [95%-KI: 0,03; 0,41], p-Wert: 0,0008) als auch für die Gesamtpopulation (RR: 0,20 [95%-KI: 0,09; 0,45], p-Wert: 0,0001) vorhanden. Eine



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einmalige Gabe von Nirsevimab schützt die Kinder hochwirksam vor einer durch die RSV-Infektion notwendigen Behandlung im Krankenhaus und RSV-bedingte Hospitalisierungen treten nur in Einzelfällen auf. So mussten im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation nur drei Kinder aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden, was einem Anteil von 0,5 % entspricht.

Die Studie HARMONIE bestätigt die Ergebnisse der Studie D5290C00003; es zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Nirsevimab gegenüber keiner Intervention, da signifikant weniger RSV-bedingte Hospitalisierungen auftreten (RR: 0,16 [95%-KI: 0,03; 0,70], p-Wert: 0,0157). Eine einmalige Gabe von Nirsevimab schützt die Kinder hochwirksam vor einer durch die RSV-Infektion notwendigen Behandlung im Krankenhaus und RSV-bedingte Hospitalisierungen treten nur in Einzelfällen auf. So mussten im Nirsevimab-Arm der Dossierpopulation nur zwei Kinder aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden, was einem Anteil von 0,6 % entspricht.

Die Meta-Analyse der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) zeigt analog zu den Ergebnissen auf Einzelstudienebene einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Nirsevimab, da das Risiko für eine RSV-bedingte Hospitalisierung um 87 % gegenüber beobachtendem Abwarten reduziert wird (RR: 0,13 [95%-KI: 0,05; 0,37], p-Wert: < 0,0001).

Aufgrund der Vermeidung von RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen als schwerwiegende Symptome einer RSV-Infektion wird für die Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

### **Zusatznutzen von Nirsevimab in der Kategorie Sicherheit**

Dem Zusatznutzen von Nirsevimab aus dem Endpunkt Morbidität stehen keine Nachteile bei allen Kategorien der Sicherheit gegenüber. Folgende Erkenntnisse bezüglich der Sicherheit ergaben sich sowohl für die Teil- als auch für die Gesamtpopulation der Studie D5290C00003, der Dossierpopulation der Studie HARMONIE und, sofern durchgeführt, die meta-analytische Auswertung dieser beiden Studien: Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), schweren UE und schwerwiegende unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie deren nähere Betrachtung auf System Organ Class (SOC)- und Preferred Term (PT)-Ebene ergeben eine mit Placebo bzw. keiner Intervention vergleichbare gute Verträglichkeit von Nirsevimab. Das Sicherheitsprofil von Nirsevimab ist sowohl unmittelbar nach der Injektion als auch bezogen auf die jeweilige Beobachtungsdauer (bei der Studie D5290C00003 360 Tage) mit dem Sicherheitsprofil von Placebo bzw. keiner Intervention vergleichbar. Die beobachteten Ereignisse entsprechen jeweils dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studie eingeschlossenen Kinder. Auch die nur in Einzelfällen auftretenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) verdeutlichen die gute Verträglichkeit ebenfalls bei den Ereignissen, die in einem direkten Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stehen (könnten). Todesfälle, die nach Meinung des

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Prüfarztes nicht mit dem Prüfpräparat zusammenhängen, wurden nur in Einzelfällen und nur in der Studie D5290C00003 in beiden Behandlungsarmen beobachtet.

Bei Nirsevimab handelt es sich um einen gut verträglichen Antikörper, dessen Sicherheitsprofil mit beobachtendem Abwarten vergleichbar ist. Dabei muss Nirsevimab nur einmalig verabreicht werden, minimiert somit die Behandlungsbelastung für die Kinder und schützt die Kinder gleichzeitig über die gesamte Saison vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion.

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

Nirsevimab schützt Kinder mit einem erhöhten Risiko effektiv vor RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen und ist dabei gut verträglich. Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit wurden sowohl in der Teil- als auch für die Gesamtpopulation der Studie MEDLEY und somit für alle Kinder mit einer Eignung für Palivizumab nachgewiesen. Eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab ist bezüglich der Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion und der Sicherheit mit Palivizumab als zVT vergleichbar. Damit der Schutz von Palivizumab während der gesamten RSV-Saison besteht, muss der Antikörper allerdings jeden Monat verabreicht werden, wohingegen bei Nirsevimab eine einmalige Gabe zu Beginn der RSV-Saison ausreicht. Dieser Vorteil von Nirsevimab gegenüber Palivizumab kann im Kontext einer durch das Studienpersonal begleiteten RCT nicht abgebildet werden. Die gute Compliance innerhalb der Studie MEDLEY stellt eine ausreichend protektive Palivizumab-Konzentration im Serum sicher und reduziert die Wahrscheinlichkeit von Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege aufgrund von verpassten oder verspäteten Palivizumab-Gaben. Im Versorgungsalltag sind Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege aufgrund verpasster und / oder verspäteter Palivizumab-Gaben zu erwarten, die bei Nirsevimab durch die einmalige Injektion nicht auftreten. Daher sind im Praxisalltag häufiger schwere Verläufe einer RSV-Infektion bei einem Einsatz von Palivizumab als bei einer RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab zu erwarten. Aufgrund der guten Compliance innerhalb einer Studie und einer zu kleinen Größe der Studienpopulation sind Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege bei der Studie MEDLEY im Palivizumab-Arm unwahrscheinlich – ein Vorteil von Nirsevimab gegenüber Palivizumab bezüglich der realen Wirksamkeit kann nicht quantifiziert werden.

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

**Fragestellung 2A**

Nirsevimab schützt Kinder mit einem erhöhten Risiko effektiv vor RSV-bedingten LRTI und RSV-bedingten Hospitalisierungen und ist dabei genauso gut verträglich wie Placebo bzw. keine Intervention. Die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit wurden sowohl in der Teil- als auch für die Gesamtpopulation der Studie D5290C00003 und somit unabhängig von der Dosierung sowie für die Dossierpopulation der Studie HARMONIE nachgewiesen. Bestätigt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wurden die Ergebnisse durch eine meta-analytische Auswertung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation). Das Ziel der Prophylaxe mit Nirsevimab ist die Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion, die durch LRTI und Hospitalisierungen gekennzeichnet sind. Sowohl die Anzahl an RSV-bedingten LRTI als auch an RSV-bedingten Hospitalisierungen wird durch Nirsevimab verglichen mit Placebo bzw. keiner Intervention signifikant reduziert. Für Kinder, die ein erhöhtes Risiko für diese schweren Verläufe aufweisen, aber nicht für eine Prophylaxe mit Palivizumab geeignet sind, ergibt sich daher durch eine Prophylaxe mit Nirsevimab ein beträchtlicher Zusatznutzen. Diesem Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität steht kein höherer oder geringerer Schaden von Nirsevimab in der Kategorie Sicherheit gegenüber. Für Nirsevimab wird daher gegenüber beobachtendem Abwarten ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

*Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar).*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der Studien MEDLEY (Fragestellung 1A: Palivizumab-Eignung), D5290C00003 und HARMONIE sowie der meta-analytischen Zusammenfassung der beiden letztgenannten Studien (Fragestellung 2A: Keine Palivizumab-Eignung). Bei allen drei Studien handelt es sich randomisierte, kontrollierte Studien und damit um Evidenz der Stufe Ib. Mit der meta-analytischen Auswertung der Studien D5290C00003 und HARMONIE liegt für die Fragestellung 2A zudem Evidenz der Stufe Ia vor. Das Verzerrungspotenzial ist bei allen Studien auf Studienebene als niedrig einzustufen. Darüber hinaus sind aufgrund der Dauer der Studien von mindestens einer RSV-Saison für die erste RSV-Saison die Ergebnisse als robust zu werten.

Nirsevimab ist ein Antikörper, der mit einer einzigen Gabe alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison hochwirksam vor einer RSV-bedingten LRTI schützt. Sowohl bei der Studie MEDLEY als auch bei der Studie D5290C00003 traten RSV-bedingte LRTI nur in Einzelfällen auf: Unter 1 % der Kinder im Nirsevimab-Arm der Teil- und Gesamtpopulation der Studie MEDLEY und lediglich 1,2 % der Kinder im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation der Studie D5290C00003 erkrankten an einer RSV-bedingten LRTI. Nirsevimab zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit wie Palivizumab und ist für Kinder, die für Palivizumab geeignet sind, eine hochwirksame Therapieoption. Dabei hat Nirsevimab gegenüber dem monatlich zu injizierenden Palivizumab den Vorteil, die Kinder, Eltern / betreuenden Personen und das medizinische Personal weniger zu belasten und potenzielle Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege zu verhindern, da die RSV-Prophylaxe unabhängig von der Compliance ist. Für Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion ohne Palivizumab-Eignung bietet eine RSV-Prophylaxe mit Nirsevimab den einzigen Schutz vor einer RSV-bedingten LRTI. Die Kinder im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation der Studie D5290C00003 hatten dadurch ein um 86 % geringeres Risiko an einer RSV-bedingten LRTI zu erkranken als die Kinder im Placebo-Arm (RR: 0,14 [95%-KI: 0,06; 0,31]).

Nirsevimab schützt ebenfalls alle Kinder mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion während ihrer ersten RSV-Saison hochwirksam vor einer RSV-bedingten Hospitalisierung. Bei den Studien MEDLEY, D5290C00003 und HARMONIE traten RSV-bedingte Hospitalisierungen nur in Einzelfällen auf: Jeweils unter 1 % der Kinder im Nirsevimab-Arm der Teil- und Gesamtpopulation der Studien MEDLEY und D5290C00003 sowie der Dossierpopulation der Studie HARMONIE mussten aufgrund einer RSV-bedingten LRTI hospitalisiert werden. Bei der Studie D5290C00003 hatten die Kinder im Nirsevimab-Arm der Teilpopulation ein um 88 % geringeres Risiko aufgrund einer RSV-Infektion hospitalisiert zu werden als die Kinder im Placebo-Arm (RR: 0,12 [95%-KI: 0,03; 0,41]), bei der Dossierpopulation der Studie HARMONIE war das Risiko um 84 % reduziert (RR: 0,16 [95%-KI: 0,034; 0,703], p-Wert: 0,0157). Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien D5290C00003 (Teilpopulation) und HARMONIE (Dossierpopulation) ergab ein 87 %

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geringeres Risiko gegenüber beobachtendem Abwarten (RR: 0,13 [95%-KI: 0,05; 0,37], p-Wert: < 0,0001), sodass der beträchtliche Zusatznutzen von Nirsevimab als belegt gilt.

Sofern doch eine RSV-bedingte LRTI auftrat bzw. die Kinder aufgrund einer RSV-LRTI hospitalisiert werden mussten, benötigten die mit Nirsevimab behandelten Kinder lediglich in einem Fall eine Behandlung auf der Intensivstation und nur in Einzelfällen wurde eine Beatmung erforderlich. Dagegen war bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion ohne eine Prophylaxe häufiger eine intensivmedizinische Betreuung notwendig, wodurch Betten auf der Intensivstation und Beatmungsgeräte benötigt werden und ein höherer Aufwand für das medizinische Personal besteht. Dies wird durch Nirsevimab vermieden.

Neben dem Zusatznutzen bezüglich der Morbidität bietet Nirsevimab eine sehr gute Verträglichkeit. Nirsevimab zeigt sowohl gegenüber Palivizumab als auch gegenüber beobachtendem Abwarten eine vergleichbare Verträglichkeit bezüglich der Häufigkeit von UE, schweren UE und SUE. Dies trifft sowohl auf den Zeitraum unmittelbar nach einer (Schein-)Injektion als auch auf die jeweilige gesamte Beobachtungsdauer (bei den Studien MEDLEY und D5290C00003 360 Tage) zu. Die dokumentierten UE entsprechen dem erwarteten, altersspezifischen Muster der in die Studien eingeschlossenen Kinder.

Ergänzend zu den im vorliegenden Dossier dargestellten RCT MEDLEY, D5290C00003 und HARMONIE, die die Risikofaktoren BPD, hämodynamisch relevanter CHD und Frühgeburtlichkeit berücksichtigen, liegt mit der einarmigen Studie MUSIC Evidenz für immunsupprimierte oder immundefiziente Kinder, die aufgrund ihres Immunstatus ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion aufweisen, vor. In der Studie MUSIC wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab bei Kindern im Rahmen ihrer ersten oder zweiten RSV-Saison untersucht, die aufgrund einer Immundefizienz, einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus, einer vorherigen Organ- / Knochenmarkstransplantation oder einer immunsupprimierenden Therapie vulnerabel für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion waren. Die Kinder wiesen dabei keine weiteren Risikofaktoren wie BPD, hämodynamisch relevanter CHD oder Frühgeburtlichkeit (GA  $\leq$  28 Wochen und jünger als ein Jahr oder GA zwischen 29 und 35 Wochen und jünger als ein halbes Jahr) auf. Bei der Studie MUSIC erhielten 48 der 100 teilnehmenden Kinder mit 50 bis 100 mg Nirsevimab die zulassungskonforme Dosierung für die erste RSV-Saison, wobei zwei dieser Kinder bereits vor ihrer zweiten RSV-Saison waren. Die Gabe von Nirsevimab schützte alle Kinder vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion – innerhalb von 150 Tagen nach Verabreichung traten keine RSV-bedingten LRTI auf. Dabei ist Nirsevimab auch bei immunkomprimierten Kindern gut verträglich: Nur bei zwei der 48 Kinder trat innerhalb eines Tages nach der Verabreichung von Nirsevimab ein UE auf, das aber nicht als schwer eingestuft wurde. Auch innerhalb der ersten Woche wurde nur bei elf Kindern ein UE dokumentiert. Bei lediglich drei Kindern wurde dabei vom Prüfarzt ein möglicher Zusammenhang mit der Gabe von Nirsevimab in Betracht gezogen, wobei die Ereignisse nur als mild bzw. moderat eingestuft wurden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Zusammenfassend schützt Nirsevimab mit einer einmaligen Gabe alle Kinder mit einem erhöhten Risiko hochwirksam vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion während der ersten RSV-Saison und ist dabei sehr gut verträglich. Für die **übergeordnete Fragestellung** des Dossiers besteht daher ein **Zusatznutzen von Nirsevimab** aufgrund der geringeren Belastung, der Vermeidung von potenziellen Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege, der hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit unabhängig von der Palivizumab-Eignung für alle Kinder im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison. Bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion, die für Palivizumab geeignet sind, und somit für die **Fragestellung 1A** besteht für Nirsevimab ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Bei Kindern, die trotz vorliegender Risikofaktoren nicht für Palivizumab geeignet sind, und somit für die **Fragestellung 2A** wird aufgrund der Vorteile in der Kategorie Morbidität ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT abgeleitet.

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

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

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

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

Nirsevimab ist zugelassen zur „Prävention von RSV-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison“.

Als Antikörper neutralisiert Nirsevimab das Atemwegspathogen RSV. Somit wird durch Nirsevimab eine passive Immunisierung zum Schutz vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion erreicht; es handelt sich dementsprechend nicht um einen Impfstoff. Eine Erstattungsfähigkeit ist nach § 23 SGB V nur im Kontext einer notwendigen medizinischen Vorsorgeleistung gegeben. Das vorliegende Dossier bezieht sich daher ausschließlich auf den erstattungsfähigen Einsatz von Nirsevimab bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion als sogenannte Sekundärprophylaxe während ihrer ersten RSV-Saison. Kinder mit einem erhöhten Risiko aufgrund einer Frühgeburt oder einer oder mehrerer Grunderkrankungen wie BPD, hämodynamisch relevanter CHD, Trisomie 21, Immunschwäche, neuromuskulärer Erkrankung oder schwerer chronischer Lungenerkrankung stellen die Zielpopulation des vorliegenden Dokuments dar.

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

Die Kinder der Zielpopulation leiden bereits an einer Grunderkrankung, die das erhöhte Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Infektion im Rahmen der ersten RSV-Saison begründet. Besonders bei diesen Kindern ist es von entscheidender Bedeutung jegliche Erkrankung zu

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vermeiden, um den bereits angeschlagenen Gesundheitszustand nicht weiter zu verschlechtern. Entsprechend liegt bei allen Kindern mit Risikofaktoren gleichbedeutend mit einer Indikation zur Sekundärprophylaxe ein hoher therapeutischer Bedarf zur Vermeidung von schweren Verläufen einer RSV-Infektion vor.

Eine Prophylaxe mit Palivizumab, des zweiten neben Nirsevimab zugelassenen Antikörpers zum Schutz vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion, ist im Rahmen der ersten RSV-Saison nur für Frühgeborene im Alter von unter sechs Monaten zu Beginn der RSV-Saison und einem GA  $\leq 35$  Wochen sowie für Kinder mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD zugelassen. Aufgrund der Palivizumab-Gabe haben diese Kinder ein geringeres Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung und einer damit einhergehenden Hospitalisierung während der ersten RSV-Saison. Allerdings schützt Palivizumab ausschließlich, wenn es – bedingt durch die Halbwertszeit – monatlich verabreicht wird. Dies bedeutet einen hohen Aufwand für die Eltern / betreuenden Personen und das medizinische Personal, da bei einer durchschnittlichen RSV-Saison fünf Injektionen von Palivizumab anfallen. Außerdem besteht potenziell das Risiko von Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege, sobald eine Injektion verpasst bzw. verspätet verabreicht wird. Kinder, für die Palivizumab zugelassen ist, haben somit einen ungedeckten therapeutischen Bedarf an einer RSV-Prophylaxe, die durch eine Reduktion der benötigten Injektionen eine Entlastung für die Kinder, Eltern / betreuenden Personen und das medizinische Personal darstellt, durch eine längere Halbwertszeit des Antikörpers anhaltend schützt und das potenzielle Risiko für Durchbruchinfektionen der unteren Atemwege minimiert.

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

**Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Nirsevimab**

Nirsevimab ist ein RSV-neutralisierender Antikörper, der für alle Kinder im Rahmen ihrer ersten RSV-Saison zum Schutz vor schweren Verläufen einer RSV-Infektion zugelassen ist.

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



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nirsevimab ist für alle Kinder während ihrer ersten RSV-Saison zugelassen und kann daher zum Schutz vor einer RSV-bedingten LRTI und Hospitalisierung sowohl bei Frühgeborenen und Kindern mit einer BPD oder einem hämodynamisch relevanten CHD als auch bei allen anderen Kindern aber besonders bei Kindern mit anderen Risikofaktoren wie beispielsweise einer schweren chronischen Lungenerkrankung, einer Immunschwäche, Trisomie 21 oder einer neuromuskulären Erkrankung eingesetzt werden. Eltern oder andere betreuende Personen von Kindern mit diesen Risikofaktoren können durch die Gabe von Nirsevimab das Risiko für eine potenziell lebensbedrohliche Infektion der Atemwege bei ihren Kindern minimieren. Nirsevimab verhindert die Progression der RSV-Infektion in die unteren Atemwege.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<u>Population 1A</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	52.070 bis 66.271
	<u>Population 2A</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	1.116 bis 1.184
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Population 1A	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	52.070 bis 66.271
	Population 2A	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.116 bis 1.184
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison	1.273,91 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus		

*Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurz-bezeichnung			
A	Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison	Palivizumab (Synagis®)	<u>Population 1A</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab angezeigt ist	5.560,14 € bis 10.566,55 €
		Beobachtendes Abwarten	<u>Population 2A</u> Kinder mit Indikation zur Sekundärprophylaxe von Infektionen der unteren Atemwege verursacht durch das RSV während ihrer ersten RSV-Saison, bei denen Palivizumab nicht angezeigt ist	Patientenindividuell
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus				

Durch die lediglich einmal zu verabreichende Dosis von Nirsevimab entstehen der GKV im Rahmen der ersten RSV-Saison Kosten in Höhe von 1.273,91 €. Die fünfmalig zu verabreichende RSV-Prophylaxe mit Palivizumab führt während der ersten RSV-Saison für die GKV zu Kosten in Höhe von 5.560,14 € bis 10.566,55 € – damit sind die Kosten von Nirsevimab für die Population 1A um den Faktor 4,4 bis 8,3 geringer als die Kosten für die zVT.

Für Kinder der Population 2A, bei denen Palivizumab trotz vorhandener Risikofaktoren wie einer Immunschwäche nicht zugelassen ist, besteht bisher keine Möglichkeit zum Schutz vor einem schweren Verlauf einer RSV-Infektion. Daher wurde bei dieser Population das beobachtende Abwarten als zVT festgelegt. Kommt es bei diesen Kindern infolge des nicht vorhandenen Schutzes zu einem schweren Verlauf der RSV-Infektion, entstehen der GKV nennenswerte Kosten für die damit verbundene Behandlung. Da eine ursächliche Behandlung der RSV-Infektion jedoch nicht möglich ist, können die erforderlichen Behandlungen und die damit verbundenen Kosten je nach Schwere und Verlauf der RSV-Infektion patientenindividuell variieren sowie in verschiedenen Versorgungssektoren zum Tragen kommen. So können beispielsweise im Rahmen der ambulanten Behandlung einer RSV-bedingten LRTI durchschnittliche Kosten in Höhe von 114,91 € für Arztbesuche, Untersuchungen und Arzneimittel anfallen. Auch kann die Inanspruchnahme eines Rettungsdienstes erforderlich werden, wodurch je nach Region und zusätzlicher Erforderlichkeit eines Notarztes z. B. Kosten in Höhe von 701,43 € bis 1.723,00 € entstehen können. Die stationäre Behandlung einer RSV-Infektion führte im Jahr 2022 zu durchschnittlichen Kosten in Höhe von 4.194,62 € bzw. 11.975,98 € bei einer reinen Betrachtung der intensivmedizinisch betreuten Fälle.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

### Art der Anwendung

Beyfortus darf ausschließlich als intramuskuläre Injektion angewendet werden.

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

Detaillierte Hinweise zur Anwendung sind der Fachinformation zu entnehmen.

### Gegenanzeigen

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

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie*

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

#### *Klinisch relevante Erkrankungen des Blutes*

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

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Impfstoffen*

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

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

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

### **Inkompatibilitäten**

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

### **Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

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

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Nicht schütteln. Nicht direkter Hitze aussetzen.

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

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

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

Untersuchen Sie das Arzneimittel vor der Anwendung visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen. Das Arzneimittel ist eine klare bis opaleszente, farblose bis gelbe Lösung. Nicht

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

injizieren, wenn die Flüssigkeit trübe oder verfärbt ist oder wenn sie große Partikel oder Fremdpartikel enthält.

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